

Série A, n° 2440
N° d'ordre :
3.312

THESES

présentées

A LA FACULTE DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITE DE PARIS

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES NATURELLES

par

Jean KEUFER

PHARMACIEN

LAURÉAT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

(PRIX NATIVELLE)

ATTACHÉ DE RECHERCHES AU CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

1^{re} THÈSE :

RECHERCHES DANS LA SERIE DE LA YOHIMBINE.

2^e THÈSE :

PROPOSITIONS DONNEES PAR LA FACULTE.

Soutenues le 6 Novembre 1951 devant la Commission d'examen.

M. DUPONT	Président
M. AUBEL	} Examineurs
M. PREVOST	
M. JANOT	

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1951

FACULTE DES SCIENCES

Nom du Candidat : KEUFER

Prénom : JEAN

Date de la soutenance : 6 novembre 1951

Numéro d'ordre : Série A, 2.440 — N° 3.312

KEUFER (JEAN). — Recherches dans la série de la yohimbine. — *Paris, R. Foulon, 1951, in-8°, VIII-108 p., fig.*

Th. Sc. Nat. Paris, 1951. Ser. A, 2.440. N° 3.312.

KEUFER (JEAN). — Recherches dans la série de la yohimbine. — *Paris, R. Foulon, 1951, in-8°, VIII-108 p., fig.*

Th. Sc. Nat. Paris, 1951. Ser. A, 2.440. N° 3.312.

KEUFER (JEAN). — Recherches dans la série de la yohimbine. — *Paris, R. Foulon, 1951, in-8°, VIII-108 p., fig.*

Th. Sc. Nat. Paris, 1951. Ser. A, 2.440. N° 3.312.

KEUFER (JEAN). — Recherches dans la série de la yohimbine. — *Paris, R. Foulon, 1951, in-8°, VIII-108 p., fig.*

Th. Sc. Nat. Paris, 1951. Ser. A, 2.440. N° 3.312.

THESES
DE LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Série A, n° 2.440

N° d'ordre :

3.312

THESES

présentées

A LA FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE PARIS

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES NATURELLES

par

Jean KEUFER

PHARMACIEN

LAURÉAT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

(PRIX NATIVELLE)

ATTACHÉ DE RECHERCHES AU CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

1^{re} THÈSE :

RECHERCHES DANS LA SERIE DE LA YOHIMBINE.

2^e THÈSE :

PROPOSITIONS DONNEES PAR LA FACULTE.

Soutenues le 6 Novembre 1951 devant la Commission d'examen.

M. DUPONT	Président
M. AUBEL	} Examineurs
M. PREVOST	
M. JANOT	

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1951

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Doyen M. A. CHATELET

PROFESSEURS

G. JULIA	T Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	LAFFITTE	T Chimie.
A. DENJOY	T Théorie des Fonctions.	FAVARD	T Calcul des probabilités et Physiques mathématiques.
L. LUTAUD	T Géographie physique et Géologie dynamique.	COULOMB	T Physique du Globe.
E. DARMOIS	T Enseignement de Physique.	M ^{lle} COUSIN	T Biologie animale (P.C.B.).
Robert LÉVY	T Physiologie comparée.	CHRETIEN	Chimie (P. C. B.).
H. VILLA	T Mécanique des fluides et applications.	P. DRACH	Zoologie.
M ^{me} RAMART-LUCAS	T Chimie organique.	KASTLER	Physique.
FOCH	T Mécanique physique et expérimentale.	CHATELET	T Arithmétique et théorie des nombres.
PAUTHENIER	T Electrotechnique générale.	EPHRUSSI	T Génétique.
De BROGLIE	T Théories physiques.	WURMSER	T Biologie physico-chimique.
JOB	T Chimie générale.	BAUER	T Chimie-Physique.
PRENANT	T Anatomie et Histologie comparées.	RIVIERE	Géologie (P. C. B.).
COMBES	T Physiologie végétale.	GAUTHERET	Biologie Végétale (P.C.B.).
GARNIER	T Géométrie supérieure.	LUCAS	Physique.
PÉRÈS	T Mécanique rationnelle.	A. THOMAS	Evolution des êtres organisés.
LAUGIER	T Physiologie générale.	ARNULF	Optique appliquée.
TOUSSAINT	T Technique aéronautique.	MAX MORAND	Physique.
M. CURIE	T Physique (P. C. B.).	SOLEILLET	Physique.
G. RIBAUD	T Hautes températures.	FORTIER	T Mécanique expérimentale des fluides.
CHAZY	T Mécanique analytique et Mécanique céleste.	DANJON	T Astronomie.
CROZE	T Physique théorique et physique céleste.	FROMAGEOT	Chimie Biologique.
DUPONT	T Théories chimiques.	LAPORTE	Physique générale et Radioactivité.
VALIRON	T Calcul différentiel et Calcul intégral.	JANET	Mathématiques générales.
BARRABÉ	T Géologie structurale et géologie appliquée.	PETIT	T Biologie maritime.
VAVON	T Analyse et mesure chimiques.	QUENEY	T Météorologie et dynamique atmosphérique.
G. DARMOIS	T Calcul des probabilités et Physique mathématique.	GALLIEN	Biologie animale (P.C.B.).
Jacques BOURCART	T Géographie physique et Géologie dynamique.	EICHHORN	Biologie végétale (P.C.B.).
AUBEL	T Chimie biologique.	DE CUGNAC	Biologie végétale (P.C.B.).
M ^{me} JOLIOT-CURIE	T Physique générale et Radioactivité.	M ^{lle} CAUCHOIS	T Chimie-Physique.
PLANTEFOL	T Botanique.	THELLIER	Physique du Globe.
CABANNES	T Recherches physiques.	AUDUBERT	Electrochimie.
GRASSÉ	T Evolution des êtres organisés.	L'HÉRITIER	Génétique.
PRÉVOST	T Chimie organique.	GRIVET	T Radio Electricité.
BOULIGAND	T Application de l'analyse à la Géométrie.	PONCIN	Mécanique des fluides.
CHAUDRON	T Chimie appliquée.	THIRY	T Mécanique appliquée.
WYART	T Minéralogie.	DUBREIL	Mathématiques générales.
TEISSIER	T Zoologie.	QUELET	Chimie (P. C. B.).
MANGENOT	T Biologie végétale.	CAGNIARD	Géophysique appliquée.
P. AUGER	T Physique quantique et relativité.	CHAMPETIER	Chimie appliquée.
MONNIER	Physiologie générale.	CUVILLIER	Géologie structurale et Géologie appliquée.
PIVETEAU	T Géologie.	JUNG	Pétrographie.
ROCARD	T Physique.	TRILLAT	Physique (P. C. B.).
H. CARTAN	T Mathématiques générales.	WIEMANN	Chimie (P. C. B.).
SCHAEFFER	T Physiologie des fonctions.	LICHNEROWICZ	Mathématiques.
		JACQUINOT	Physique (P. C. B.).
		VASSY	Physique de l'atmosphère.
		DESTOUCHES	Théories physiques.
		M. PRUVOST	T Géologie.
		AMIEL	Chimie (P. C. B.).
		HOCART	Minéralogie.
		MACHEBOEUF	Microbiologie.
		J.-P. MATHIEU	Physique (P. C. B.).
		COUTEAUX	Biologie animale (P.C.B.).
		MAY	Biologie animale (P.C.B.).

Secrétaire CH. MONIER



A MONSIEUR G. DUPONT

Professeur à l'Ecole Normale Supérieure

Qui a bien voulu accepter la présidence de mon jury de thèse.

Hommage de respectueuse gratitude.

A MONSIEUR CH. PRÉVOST

Professeur à la Faculté des Sciences de Paris

A MONSIEUR E. AUBEL

Professeur à la Faculté des Sciences de Paris

*Qui ont bien voulu faire partie du jury de cette
thèse.*

Témoignage de respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR M.M. JANOT

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris

*A qui je dois la réalisation du sujet de cette
thèse et qui a bien voulu faire partie du jury,
chargé de l'examiner.*

En hommage de très respectueuse amitié.

INTRODUCTION

Depuis que le domaine de la yohimbine (1) est ouvert aux chercheurs, tant du point de vue chimique, que physiologique ou botanique, l'étude de cet alcaloïde et de la plante dont il est tiré, a fait naître une quantité de publications qui semblent croître en nombre, au fur et à mesure que leurs dates se rapprochent de l'époque actuelle et qu'en même temps, le problème de sa synthèse peut être logiquement tenté.

La yohimbine est extraite de l'écorce d'une Rubiacée, originaire du Cameroun et répandue dans l'Ouest Africain : le yohimbé, *Pausinystalia johimbe* [K. SCHUM PIERRE] appelé « yumbehoa » par les Indigènes, qui depuis longtemps en utilisent l'écorce comme aphrodisiaque.

En 1896, SPIEGEL (2) tirait plusieurs alcaloïdes de l'écorce de cet arbre, dont il appelait, celui qui s'y trouvait en plus grande quantité : « yohimbine », les autres étant des isomères de celui-ci ou des corps de composition chimique voisine. Il importe cependant de souligner que, entre 1880 et 1882, HESSE (3) extrayait d'une Apocynacée de l'Amérique du Sud : *Aspidosperma Quebrachoblanco* [SCHLECHTENDAL], divers alcaloïdes dont la québrachine à laquelle il n'accorda guère d'attention.

Mais en 1914, FOURNEAU et PAGE (4) conclurent que : québrachine et yohimbine n'étaient qu'une seule et même substance, et Raymond HAMET (5), en 1927, prouva définitivement leur identité. Il existe d'autres variétés de yohimbe, le *Pausinystalia macroceras* [SCHUM] du Congo qui ne renferme pas d'alcaloïdes.

Le *Pausinystalia trillesii* [PIERRE] du Congo Français que les Indigènes emploient comme aphrodisiaques, sous le nom de « Endun ».

Le *Corynanthe paniculata* [WELW.] de l'Angola, qui contient une petite quantité de yohimbine et un autre alcaloïde : la paniculatine.

(1) L. PINARDI D'ESCAMARD et F. PIOZZI, *Il Farmaco.*, 1950, 5, 425.

(2) L. SPIEGEL, *Ch. Zeitg.*, 1896, 20, 970.

(3) O. HESSE, *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1880, 13, 2.308.

(4) E. FOURNEAU et H.J. PAGE, *Bull. Scienc. Pharm.*, 1914, 21, 7.

(5) Raymond HAMET, *C.R. Soc. Biol.*, 1927, 96, 2.

Le *Pseudo-Cinchona africana* [Aug. CHEV.] de la Côte d'Ivoire, qui contient deux isomères de la yohimbine : la corynanthine et la corynanthidine ou α -yohimbine et deux autres alcaloïdes indoliques : la corynanthéïne et la corynanthéidine.

*
**

Le présent travail est divisé en quatre parties :

— *Dans la première partie*, nous avons tenté, d'une façon aussi complète que possible, de rassembler tous les documents chimiques relatifs à l'histoire de la yohimbine, de ses produits de dégradation et des efforts accomplis dans la voie synthétique dans sa série.

— *Dans la seconde partie*, nous avons étudié la biogénèse alcaloïdique en général, et celle relative aux alcaloïdes indoliques : strychnine, cinchonamine, yohimbine, en particulier. Nous avons mis en évidence le curieux parallélisme de biosynthèse de l'adrénaline et des alcaloïdes yohimbiques à partir de la dioxyphénylalanine ou dopa, et une certaine similitude dans le profil de leur formule développée.

— *Dans la troisième*, nous avons résumé l'ensemble des recherches que nous avons entreprises dans cette série.

— *Et la quatrième partie*, est strictement réservée à la partie expérimentale.

*
**

Avant de commencer cet exposé, nous tenons à remercier M. le Professeur M.-M. JANOT qui a bien voulu nous accueillir dans son laboratoire, nous procurer la matière première, et n'a cessé, durant plus de cinq années, de nous encourager de ses conseils pour la réalisation du sujet choisi, qu'il veuille bien trouver, ici, le témoignage de notre respectueuse amitié.

Nous prions M. le Professeur DUPONT, qui a bien voulu accepter la présidence de notre jury de thèse, et qui nous a accueilli avec tant d'amabilité, de croire ici à notre respectueuse gratitude, ainsi que MM. les Professeurs PRÉVOST et AUBEL.

Nous associerons à ce travail, le souvenir du Professeur A. GORIS, sa figure est demeurée pour nous un exemple, et l'image du désintéressement.

Nous n'aurons garde d'oublier nos camarades de laboratoire : MM. CHAIGNEAU, J. LE MEN, A. LE HIR, Mlle D. VAN STOLK, Mlle M. CHOIX, Mlle O. PLANCHE, A. DEBAY, R. BARONNET, R. GOUTAREL, H. POURRAT et R. POTTIER, qui, à des titres divers, nous ont aidé dans la réalisation de ces recherches.

Que M. le Professeur LEBEAU, Membre de l'Institut, qui mit à notre disposition le matériel complémentaire de son laboratoire, veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance.

Nous tenons également à assurer de notre gratitude Monsieur FOUCHÉ et M. le Professeur L. VELLUZ qui nous ont fourni de la yohimbine, précieuse matière première.

Les déterminations microanalytiques ont été effectuées dans le service de microanalyse de l'U.C.L.A.F. ROUSSEL, avec la collaboration de MM. P. POIRIER et R. BERRET auxquels nous adressons nos remerciements.

Finalement, nous remercions le Centre National de la Recherche Scientifique qui, matériellement, permet la poursuite de ces recherches. Nous sommes aussi redevable de conseils éclairés, à M. le Professeur SANNIÉ qui voudra bien trouver ici le témoignage de notre gratitude.

PREMIERE PARTIE

LA YOHIMBINE ET SES ISOMERES

La formule brute de la yohimbine est $C_{21}H_{26}O_3N_2$ (1); comme il est dit plus loin, elle correspond à celle d'un ester méthylique d'un acide à squelette pentacyclique biazoté à fonction alcool secondaire; elle contient cinq atomes de carbone asymétrique : C_3 , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{20} , et théoriquement ses isomères actifs possibles seraient au nombre de 32.

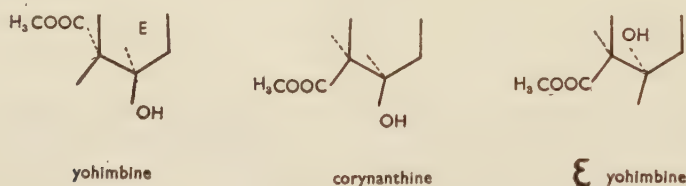
On a décrit à l'heure actuelle, et à notre connaissance, 11 isomères dont 10 d'entre eux ont été extraits des végétaux : *yohimbine*, *iso-yohimbine* (6), *yohimbène* (7, 8, 9), *paniculatine* (10), *corynanthine* (11, 12, 13, 14, 15), α -*yohimbine* (16, 17, 18, 19), β -*yohimbine* (16, 18, 20), γ -*yohimbine* (16), *allo-yohimbine* (16, 18, 21, 22), *pseudo-yohimbine* (6).

Le onzième n'a encore jamais été rencontré dans la nature et est produit artificiellement : l'*ε-yohimbine*. Cependant, certains de ces isomères : la β -*yohimbine* et la γ -*yohimbine*, sont considérés par certains chimistes comme des mélanges et non pas comme des entités chimiques. De plus, la *corynanthidine* est identique à l' α -*yohimbine* (23, 24). Et, tout récemment, il a été

-
- (6) P. KARRER et H. SALOMON, *Helv. chim. Acta*, 1926, 9, 1059.
 - (7) G. HAHN et W. BRANDENBERG, *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1926, 59, 2189.
 - (8) G. HAHN et W. BRANDENBERG, *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1927, 60, 669.
 - (9) G. HAHN et W. BRANDENBERG, *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1927, 60, 707.
 - (10) Raymond HAMET, *Bull. Scien. Pharm.*, 1937, 44, 54.
 - (11) E. FOURNEAU, *C.R.*, 1909, 148, 1770.
 - (12) E. FOURNEAU, *C.R.*, 1910, 150, 976.
 - (13) E. FOURNEAU et FIORE, *Bull. Soc. Chim.*, 1911, 9, 1037.
 - (14) Em. PERROT, *C.R.*, 1909, 148, 1465.
 - (15) Em. PERROT, *Bull. Scien. Pharm.*, 1910, 17, 187.
 - (16) G. HAHN et W. SCHUCH, *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1930, 63, 1638.
 - (17) G. HAHN et W. SCHUCH, *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1930, 63, 2961.
 - (18) H. HEINEMANN, *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1934, 67, 15.
 - (19) LILLIG et KREITMAIR, *Merck Jahr*, 1928, 62, 20.
 - (20) G. HAHN et F. JUST, *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1932, 65, 717.
 - (21) K. WARNAT, *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1926, 59, 2388.
 - (22) K. WARNAT, *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1927, 60, 1118.
 - (23) MM. JANOT et R. GOUTAREL, *C.R.*, 1945, 220, 617.
 - (24) MM. JANOT et R. GOUTAREL, *Bull. Soc. Chim.*, 1946, 1, 535.

démontré que le yohimbène est semblable à la pseudo-yohimbine (25, 28) et dériverait d'une *cis-décahydro-isoquinoléine* (cycles D et E) alors que WITKOP (29) a démontré que dans la yohimbine les cycles D et E sont en position *trans*, dérivant ainsi d'une *trans, décahydro-isoquinoléine*.

La configuration stéréo-chimique de ces différents isomères n'est pas encore nettement définie. MM. JANOT et R. GOUTAREL (26, 27) ont montré que la yohimbine, la corynanthine et l' ϵ -yohimbine ne diffèrent que par les positions stériques variables autour des carbones 16 et 17, la configuration stérique autour des carbones 3, 15 et 20 étant identique.



L'allo-yohimbine différerait de la yohimbine par une structure stérique dissemblable autour du carbone 3.

Pour le yohimbène, la configuration varierait autour de la liaison $C_{15} - C_{20}$. Quant à l'iso-yohimbine, on en a contesté l'existence, vue l'extrême ressemblance de ses constantes physico-chimiques avec celles de la yohimbine vraie.

La δ -yohimbine (16) considérée comme un douzième isomère de la yohimbine, appartient en réalité à un type nouveau dans lequel le cycle E est hétérocyclique (29 bis).

(25) MM. JANOT R. GOUTAREL et M. AMIN, *C.R.*, 1950, 230, 2041.

(26) MM. JANOT et R. GOUTAREL, *Bull. Soc. Chim.*, 1949, 509.

(27) MM. JANOT et R. GOUTAREL, *Bull. Soc. Chim.*, 1949, 659.

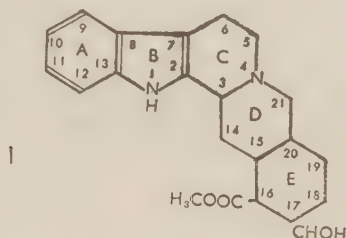
(28) MM. JANOT, R. GOUTAREL et M. AMIN, *C.R.*, 1950, 231, 582.

(29) B. WITKOP, *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, 71, 2559.

(29 bis) Raymond HAMET et R. GOUTAREL, *C.R.*, 1951, 233, 431.

CONSTITUTION CHIMIQUE DE LA YOHIMBINE

La formule de la yohimbine [1], due à WITKOP, correspond à celle d'un ester méthylique d'un acide à squelette pentacyclique biazoté à fonction alcool secondaire. On peut considérer l'enchaînement hétérocyclique, soit comme celui



d'un tétrahydro-nor-harmane (A, B, C) accolé à une décahydra-isoquinoléine (D, E), soit comme celui d'une indolo (A, B) cyclohexano (E) tétrahydro-pyridocoline (C, D).

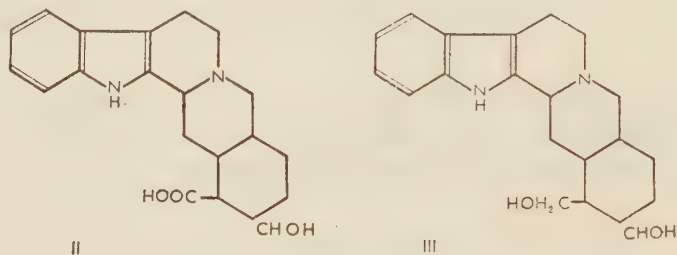
Les travaux fondamentaux qui ont conduit à l'adoption de la présente formule structurale de la yohimbine et à la détermination de la place de l'oxhydrile dont la position ne put être donnée avec certitude qu'en 1943. sont ceux de BARGER (30, 31, 32, 33), FIELD (34, 35), MENDLIK et WIBAUT (34, 37, 38), SCHOLZ (39, 40), HAHN (41, 42, 43), WITKOP (44).

- (30) G. BARGER et E. FIELD, *J. Chem. Soc.*, 1915, 107, 1025.
- (31) G. BARGER et E. FIELD, *J. Chem. Soc.*, 1923, 123, 1038.
- (32) G. BARGER et C. SCHOLZ, *J. Chem. Soc.*, 1933, 614.
- (33) G. BARGER et C. SCHOLZ, *Helv. Chim. Acta*, 1933, 16, 1343.
- (34) E. FIELD, *J. Chem. Soc.*, 1923, 123, 3004.
- (35) E. FIELD, *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1927, 60, 1009.
- (36) F. MENDLIK et J.P. WIBAUT, *Rec.*, 1929, 48, 191.
- (37) F. MENDLIK et J.P. WIBAUT, *Rec.*, 1931, 50, 91.
- (38) J.P. WIBAUT et A.J.P. VAN GASTEL, *Rec.*, 1935, 54, 85.
- (39) C. SCHOLZ, *Diss. E.T.H. Zurich*, 1934.
- (40) C. SCHOLZ, *Helv. Chim. Acta*, 1935, 18, 923.
- (41) G. HAHN, E. KAPPES et H. LUDEWIG, *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1934, 67, 686.
- (42) G. HAHN et W. STENNER, *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1928, 61, 278.
- (43) G. HAHN et H. WERNER, *Ann.*, 1935, 520, 123.
- (44) B. WITKOP, *Ann.*, 1943, 554, 83.

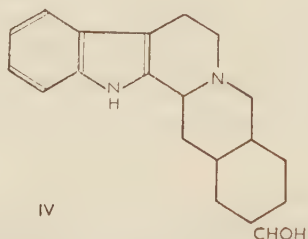
FOURNEAU et FIORE, en 1909 (11, 12, 13), donnant la formule brute $C_{21}H_{20}O_3N_2$, avaient corrigé l'erreur commise par SPIEGEL attribuant à la yohimbine la formule $C_{22}H_{28}O_3N_2$, OH_2 (45, 46, 47, 48, 49, 50).

WINZHEIMER (51) et SPIEGEL établirent la formule de l'acide yohimbique $C_{20}H_{24}O_3N_2$ [II] en saponifiant la yohimbine avec la potasse. La présence du carboxyle est également déduite de sa transformation possible en groupement alcoolique primaire.

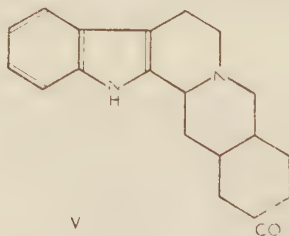
SCHOMER (52) obtient ainsi l'alcool yohimbique [III].



En décarboxylant l'acide yohimbique par la soude caustique, HAHN et STENNER (42) réussirent à isoler un produit auquel ils attribuèrent la formule [IV] sous le nom de *yohimbol*.



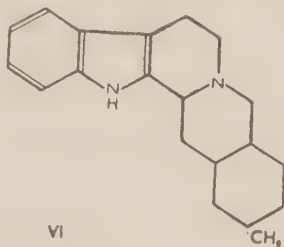
Mais WITKOP (44) prouva en 1943 qu'en fait cet alcool secondaire était une cétone : la *yohimbone* [V].



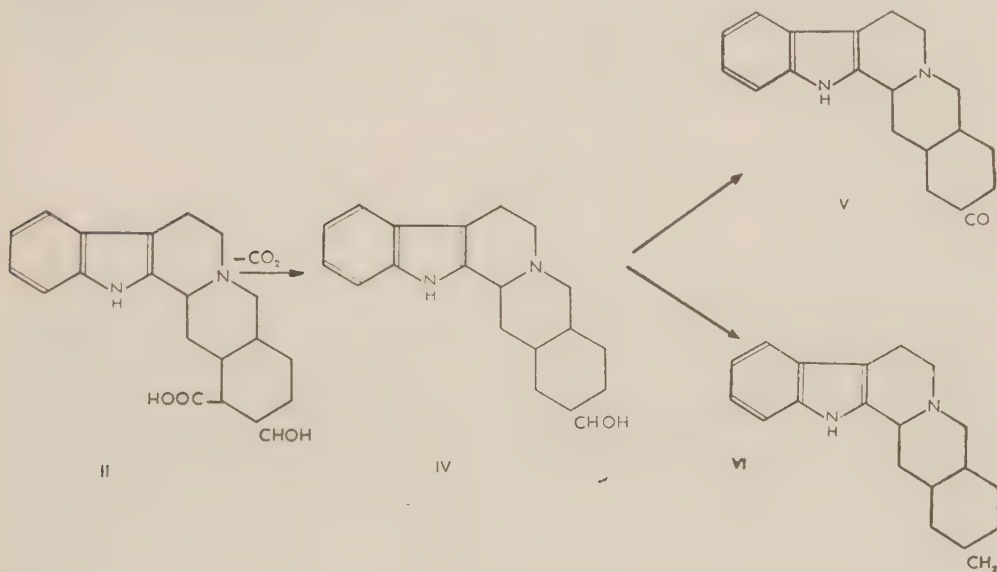
-
- (45) L. SPIEGEL, *Ch. Zeitg.*, 1896, 20, 970.
 - (46) L. SPIEGEL, *Ch. Zeitg.*, 1897, 21, 833.
 - (47) L. SPIEGEL, *Ch. Zeitg.*, 1899, 23, 59.
 - (48) L. SPIEGEL, *Ch. Zeitg.*, 1899, 23, 81.
 - (49) L. SPIEGEL, *Ber. pharm. Ges.*, 1902, 12, 276.
 - (50) L. SPIEGEL, *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1903, 36, 169.
 - (51) E. WINZHEIMER, *Ber. pharm. Ges.*, 1902, 12, 391.
 - (52) A. SCHOMER, *Arch. Pharm.*, 1927, 265, 509.

Le yohimbol se trouverait en petites quantités dans les eaux mères de la yohimbone, dont il a pu l'isoler, en traitant celles-ci en solution méthanolique par l'iodure de méthyle, ce qui lui a permis d'obtenir un iodométhylate de yohimbol.

WITKOP, employant un alcalin moins énergique, l'hydroxyde de thallium, obtient une base qui s'est montrée être le *désoxy-yohimbol* [VI].



Le mécanisme de la fusion alcaline est interprété de la manière suivante : l'acide yohimbique perd CO_2 et le yohimbol formé se disproportionne en yohimbone et désoxy-yohimbol.

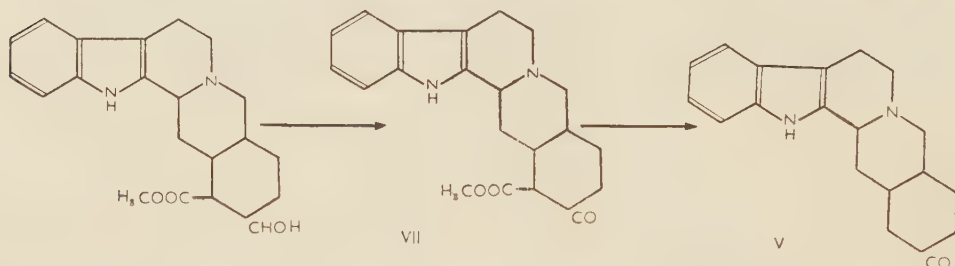


Le yohimbol qui n'apparaît qu'en petites quantités dans ces réactions, peut, par contre, être obtenu en proportion beaucoup plus importante en faisant agir sur la yohimbine, l'isopropylate d'aluminium.

La position de l'oxhydrile en ortho par rapport au carbone porteur du carboxyle, fut établie par les expériences de WITKOP (44) et celles de DEWAR et KING (53).

(53) M.J.S. DEWAR et F.E. KING, *Nature*, 1941, 148, 25.

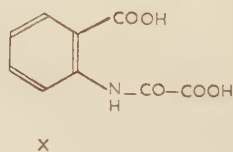
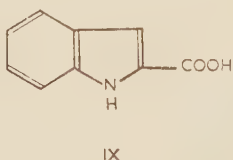
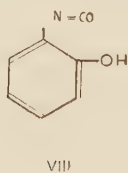
On réalise une déshydrogénation par la méthode d'OPPENAUER en traitant la yohimbine par la cyclohexanone, en présence de phénate d'aluminium, en employant le xylène comme solvant. Dans ces conditions, l'oxydation de la yohimbine a conduit au β -céto-ester yohimbinone [VII], non isolé, qui se



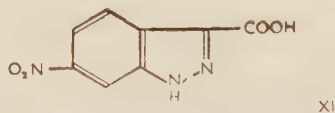
saponifie et se décarboxyle immédiatement en donnant la yohimbone.

La nature et l'enchaînement des cycles du squelette yohimbique ont été élucidés en grande partie par les produits d'oxydation, de scission et de déshydrogénation.

WARNAT (21), par oxydation permanganique, a obtenu entre autres produits de décomposition, l'*ortho*-oxy-phényl-carbimide [VIII], l'acide indol-carboxylique-2 [IX] et un produit que SPATH et BRETSCHNEIDER (54) ont identifié à l'acide *N*-oxalyl-anthranilique [X].



HAHN et JUST (20) ont oxydé la diacétyl-yohimbine par l'acide nitrique : ils obtiennent l'acide indol-carboxylique-2, des produits indoliques, et l'acide nitro-indazol-carboxylique-3 [XI] dont l'enchaînement NH-N n'est pas originellement contenu dans la yohimbine, mais se forme aux dépens de l'acide nitreux provenant de la réduction de l'acide nitrique.

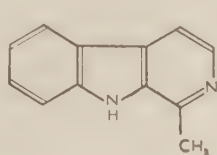


Par distillation de la yohimbine à haute température, sur de la potasse, de la chaux ou de la poudre de zinc, on a isolé de l'isoquinoléine, certaines autres bases inoquinoléiques (55), des bases indoliques (30) dont une, de formule C₁₀H₁₁N, est un éthyl indol (32).

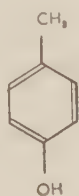
(54) E. SPATH et H. BRETSCHNEIDER, *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1930, 63, 2997.

(55) E. WINTERSTEIN et M. WALTER, *Helv. Chim. Acta*, 1927, 10, 577.

Dans les mêmes conditions de distillation sur poudre de zinc, BARGER et SCHOLZ obtiennent de l'*harmane* [xii] et du *para-crésol* [xiii] (32).



xii

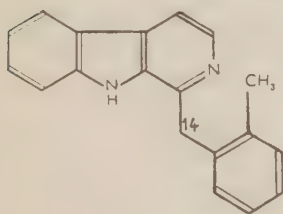


xiii

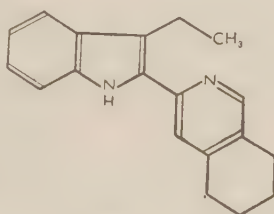
Ces divers résultats montrent que dans la molécule de la yohimbine, coexistent les noyaux indolique et isoquinoléique.

La déshydrogénation seleniée (37) de cet alcaloïde a permis d'établir la manière dont ces noyaux sont unis.

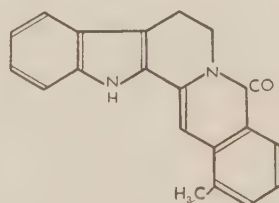
Trois produits intéressants ont été isolés : la *yobyryne* [xiv] $C_{19}H_{16}N_2$, la *tétrahydro-yobyryne* ou mieux nommée, *tétrabyryne* [xv] $C_{19}H_{20}N_2$, et la *céto-yobyryne* [xvi] $C_{20}H_{16}N_2O$.



xiv

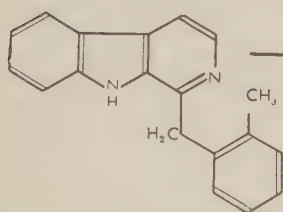


xv

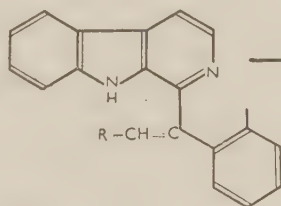


xvi

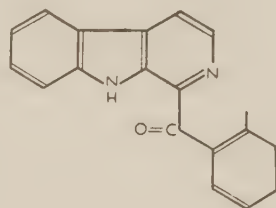
Dans la yobyryne, l'hydrogène du carbone 14 est mobile (44) parce que ce groupement méthylène est placé en α d'un noyau pyridique. Il y a condensation avec les aldéhydes comme pour l' α -picoline et la γ -picoline (56) et l'on obtient des corps du type [xvii], parmi lesquels le plus intéressant est le produit de condensation avec la para-nitro-benzaldéhyde, qui traité par les acides donne la *yobyryne* [xviii], qui avait déjà été obtenue par SCHOLZ à partir de la yobyryne par oxydation au moyen de l'anhydride chromique, et par WITKOP par oxydation au moyen de l'oxyde de sélénium (44).



xiv



xvii



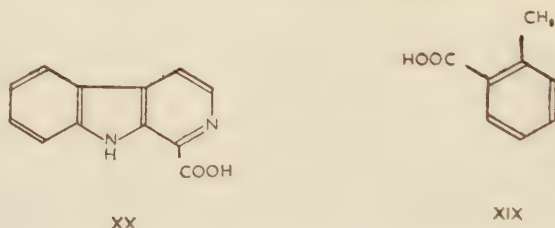
xviii

(56) K. FRIEDLANDER, *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1905, 38, 2837.

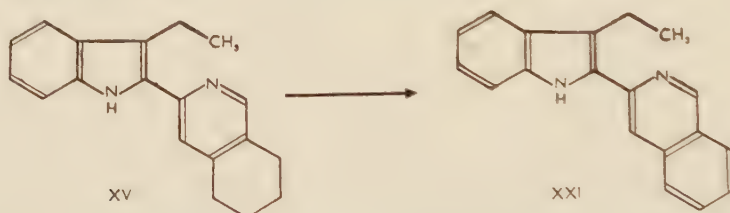
Il est à noter que la yobyronne, dans laquelle le groupement carbonyle se place entre deux carbones quaternaires qui, eux-mêmes, se trouvent dans des groupes aryles, ne donne pas les réactions habituelles des cétones, il y a empêchement stérique (44).

Le principal empêchement étant dû au méthyl en ortho du carbone de fixation dans le cycle E (57).

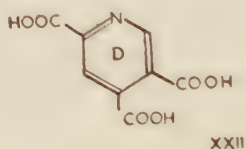
En traitant la yobyronne par la potasse amylique, on obtient l'acide *ortho-toluique* [xix] et l'acide *nor-harmane-carboxylique-3* [xx] (40, 44).



Par déshydrogénation au palladium du corps improprement appelé tétrahydro-yobyryne [xv], on aromatise l'anneau E et l'on obtient l' α -isoquinoléyl- β -éthyl-indol [xxi] (44).



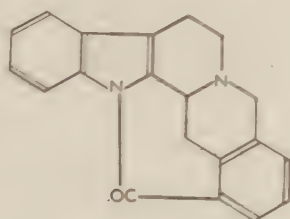
Le nom de tétrahydro-yobyryne est impropre, car il évoque logiquement un produit d'hydrogénation de la yobyryne, ce qui n'est pas le cas. Cette dénomination cependant est restée la seule qui désigna ce produit jusqu'en 1949, lorsque KARRER et WASER (58) ont proposé de l'appeler « tétrabyryne ». L'oxydation nitrique de la tétrabyryne (dont il faut noter qu'elle peut encore être obtenue par distillation à sec de la yohimbine sur de l'hydrate de sodium) (44) donne de l'acide *berbéronique* [xxii] dont les positions des carboxyles indiquent le mode de liaison du cycle D avec C et E (32).



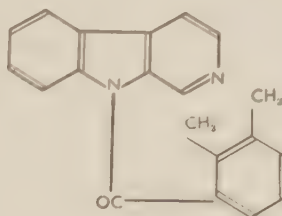
(57) L. PAULING, *Fortschrift der chem. org. Naturstoffe*, Wien., 1939, 3, 220.

(58) P. KARRER et P. WASER, *Helv. Chim. Acta*, 1949, 32, 409.

On avait d'abord attribué à la cétoyobyrine la formule [xxiii] proposée par SCHOLZ en 1933 (33, 39), puis la formule [xxiv] proposée par WITKOP (44).

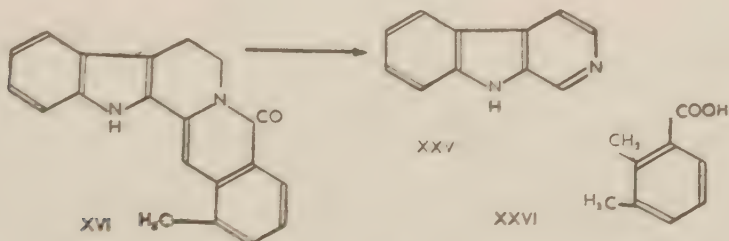


XXIII

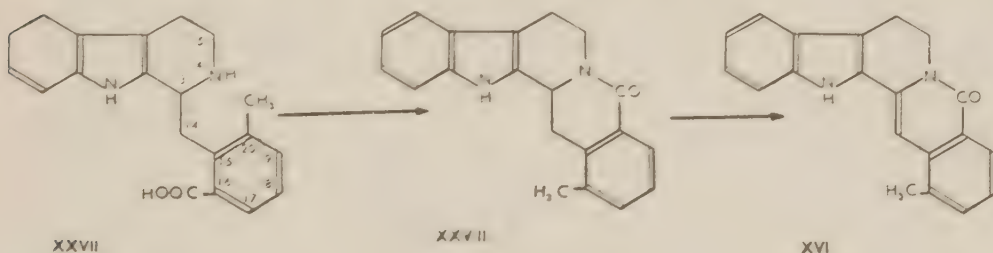


XXIV

Si l'on saponifie la cétoyobyrine par la potasse amylique, on obtient d'une part le *nor-harmane* [xxv], d'autre part, l'acide *diméthyl-2-3 benzoïque* [xxvi] (33, 37).



C'est en 1948 que la formule [xvi] fut proposée simultanément par Raymond HAMET (59) en déduction de considérations sur les spectres d'absorption en lumière U.V., par WOODWARD et WITKOP à la suite de remarques strictement chimiques (60) et par d'autres auteurs (voir synthèse). La déshydrogénation au sélénium de la yohimbine provoquerait, dans le cas de la formation de la cétoyobyrine, la coupure de la liaison N_1-C_{21} : il se formerait un composé intermédiaire non isolé [xxvii] dont le carboxyle, par rotation du cycle E autour de l'axe $C_{11}-C_{25}$, passerait de la position C_{35} à C_{25} , en bonne position pour fermer le cycle D par lactamisation.

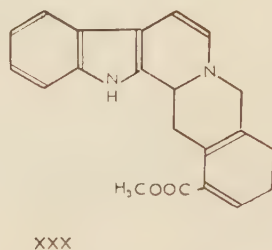
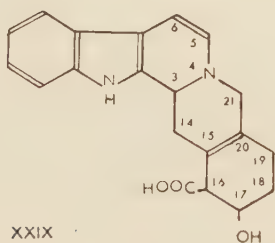


(59) Raymond HAMET, *C.R.*, 1948, 226, 137.

(60) R.B. WOODWARD et B. WITKOP, *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, 70, 2409.

Cette lactame [xxviii] par déshydrogénation en C_3-C_{14} donne la céto-yobyryne.

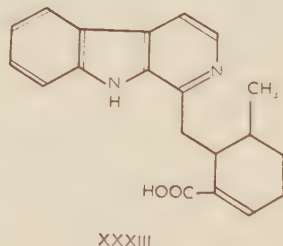
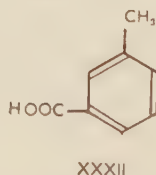
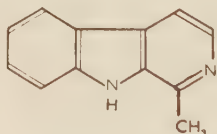
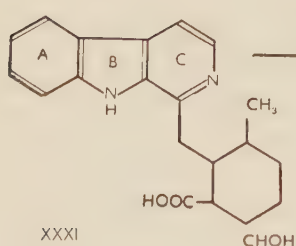
Par déshydrogénation de la yohimbine au tétracétate de plomb, HAHN, KAPPES et LUDEWIG (41) obtiennent un composé, auquel ils donnent le nom de *tétradéhydro-yohimbine*, qui par saponification conduit à l'acide *tétradéhydro-yohimbique* (61) auquel HAHN et WERNER attribuent la formule [xxix] (43).



Mais WITKOP (44), extrapolant cette expérience à l'*apo-yohimbine* (produit de déshydroatation de la yohimbine), en déduit que la nouvelle double liaison $C_{16}-C_{20}$ existant dans la tétra-déhydro-yohimbine [xxix] devrait former avec celle qui joint $C_{16}-C_{17}$ dans la tétra-déhydro-apo-yohimbine [xxx], un système conjugué décelable dans le spectre. Ce qui n'est pas le cas. Cela laisserait penser que l'action déshydrogénante du tétracétate de plomb se rapporte à l'hétérocycle C qui s'aromatiserait aux dépens de l'anneau D par ouverture de celui-ci.

De plus, par traitement à la potasse alcoolique, l'acide tétra-déhydro-yohimbique écrit suivant la formule [xxxi], donne de l'*harmane* [xii] et de l'acide *méta-toluique* [xxxii].

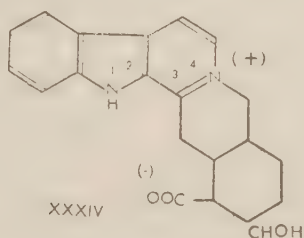
L'acide tétra-déhydro-yohimbique serait ainsi un acide hexahydro (E)-oxy-yobyryne-carboxylique, et l'acide tétradéhydro-apo-yohimbique un acide tétra-hydro-yobyryne-carboxylique [xxxiii].



(61) R. MAJIMA et S. MURAHASHI, *Proc. Imp. Acad. (Tokyo)*, 1934, 10, 341.

L'oxydation du composé [xxxiii] par l'anhydride sélénieux mènerait à l'acide tétra-hydro-yobyryne-carboxylique, dont le groupement méthylène C_{14} est transformé en carbonyle et qui, pas plus que l'acide hexa-hydro-yobyryne-carboxylique, ne donne de dinitro-phénylhydrazone.

Cependant, plus récemment, H. SCHWARZ (52), se basant sur le fait que la substitution en 3 du noyau β -carboline n'apporte pas de modification au spectre (harmane, éthyl-3- β -carboline et yobyryne ont les mêmes maxima) alors que la substitution en 4 transforme celui-ci, pense que d'après l'examen du spectre de l'acide tétra-déhydro-yohimbique, la formule à attribuer à ce composé est substituée en 4 et doit être quaternaire [xxxiv], le cycle D demeurant fermé.



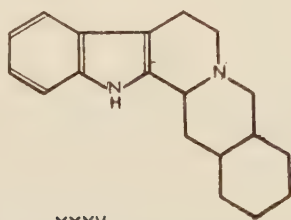
Il apparaît donc que, d'après les réactions de la cétoyobyryne et de l'acide tétra-déhydro-yohimbique, la place du carboxyle est incontestablement sur l'atome de carbone 16. La preuve définitive de la place de l'oxhydrile ne fut apportée qu'en 1943 par WITKOP [44] lorsqu'il eut constaté que lors de la distillation à sec de la yohimbine sur la poudre de zinc, il se formait de l'harmane et du *para*-crésol, par suite de la coupure entre C_{14} et C_{15} d'une part, entre N_1 - C_{21} d'autre part, et de la déshydrogénation et décarboxylation concomitantes. Et de plus, pour que la yohimbone puisse se former à partir d'un acide cétonique, il faut que celui-ci soit β -cétonique, c'est-à-dire que l'oxhydrile soit en position ortho par rapport au carbone porteur du carboxyle, donc en C_{17} .

Ainsi, la formule définitive de la yohimbine reste la formule [1].

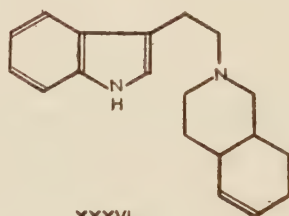
(62) H. SCHWARZ, *Experientia*, 1950, 9, 330.

DERIVES DE LA YOHIMBINE ET SYNTHESE DANS LA SERIE

En 1943, WITKOP (44) pensait avoir obtenu le composé [xxxv], de formule brute $C_{19}H_{24}N_2$, correspondant au squelette yohimbique non substitué, par action de l'hydrate de thallium sur la yohimbine à 300° sous 0,1 mm de pression.



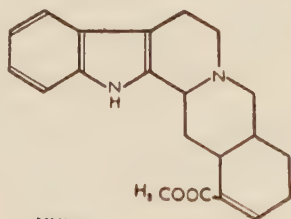
xxxv



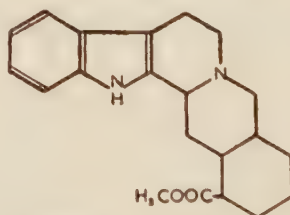
xxxvi

Il nommait ce composé *désoxy-yohimbol*; mais dernièrement, il démontrait (63) que ce composé était ouvert en C_2-C_3 et qu'on devait l'écrire selon la formule [xxxvi] (β -octahydro-isoquinoleyl-diméthylène-indol).

JOST a réussi récemment à obtenir ce désoxy-yohimbol par réduction de la yohimbone d'après la méthode de WOLFF-KISHNER (64). Il l'a nommé « *yohimbane* », composé identique à celui décrit sous le nom de désoxycorynanthol par MM. JANOT et R. GOUTAREL (64 bis). Citons également l'*apo-yohimbine* [xxxvii] qui contient une molécule d'eau de moins que la yohimbine, une double liaison se créant en $C_{16}C_{17}$ que BARGER et FIELD (31) ont obtenue par saponification d'un ester sulfurique de la yohimbine. Par hydrogénéation de l'*apo-yohimbine*, on passe à la désoxy-yohimbine [xxxviii].



xxxvii



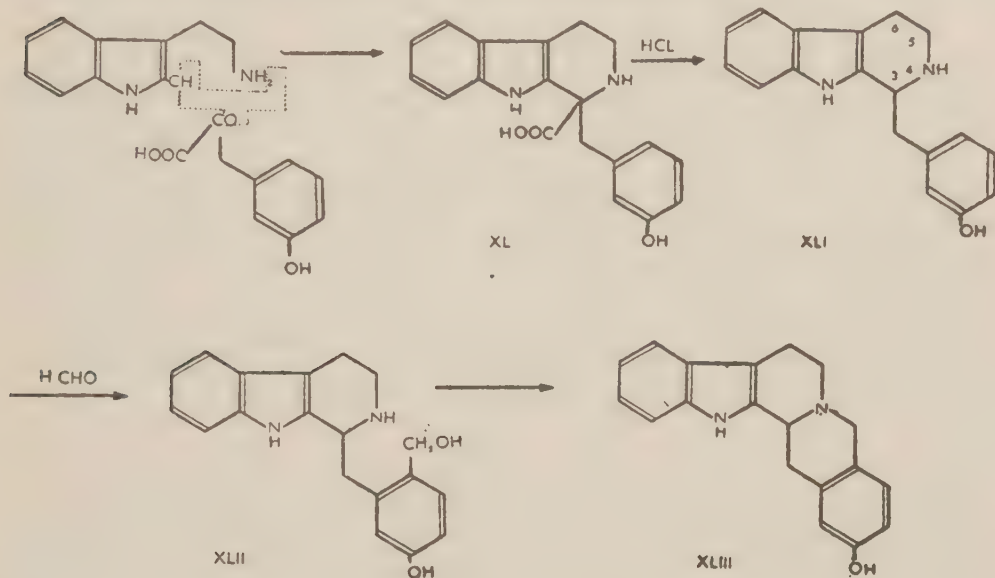
xxxviii

(63) B. WITKOP, *Am. Ch. Soc. Meet.*, sept. 1948, p. 58.

(64) J. JOST, *Helv. Chim. Acta*, 1949, 32, 1297.

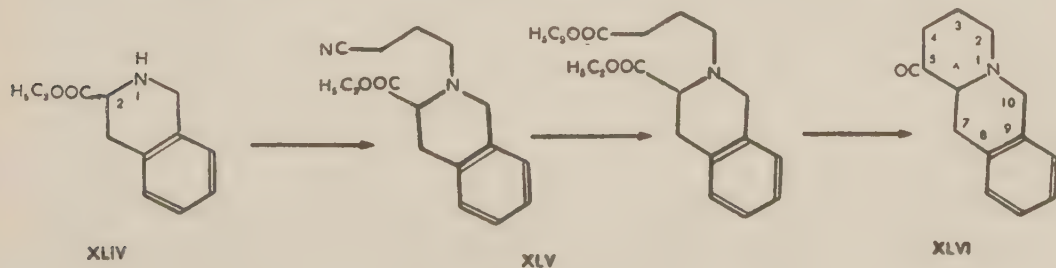
(64 bis) MM. JANOT et R. GOUTAREL, *Bull. Soc. Chim.*, (5) 1949, 16, 659.

Au point de vue synthèse dans la série, citons celle de l'*hexa-déhydro-yohimbol* [XXXIX] réalisée par HAHN et WERNER (43) par condensation de la tryptamine avec l'acide méta-oxy-phényl-pyruvique. On obtient ainsi un composé intermédiaire [XL] qu'on décarboxyle par l'acide chlorhydrique, donnant le m-hydroxybenzyl-tétra-hydro-3-4-5-6-nor-harmane [XLI]. Celui-ci, par action du formol, donne le corps [XLII] qui, traité par l'ammoniaque ou le carbonate de sodium, mène au dérivé pentacyclique [XLIII].



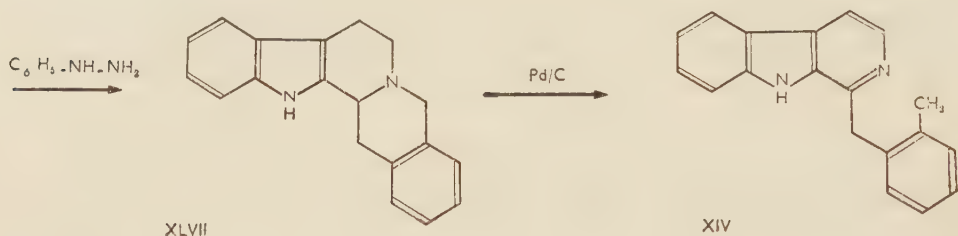
La *yobyryne* fut synthétisée par CLEMO et SWAN (65) par deux moyens différents. Dans le premier procédé, ils partent du carboxéthyl-2-tétrahydro (Py) - isoquinoléine [XLIV] ; par action du bromure de γ -cyano-propyle, ils obtiennent le carboxéthyl-2-N-(γ -cyano-propyle)-tétrahydro-(Py)-isoquinoléine [XLV] dont la fonction nitrile est transformée en carboxéthyle par estérification dans l'éthanol.

Par cyclisation de DIECKMANN, on obtient la benzo-8-9-hexahydro-2-3-4-5-7-10-pyridocolinone-5 [XLVI] dont la fonction cétone est en bonne position



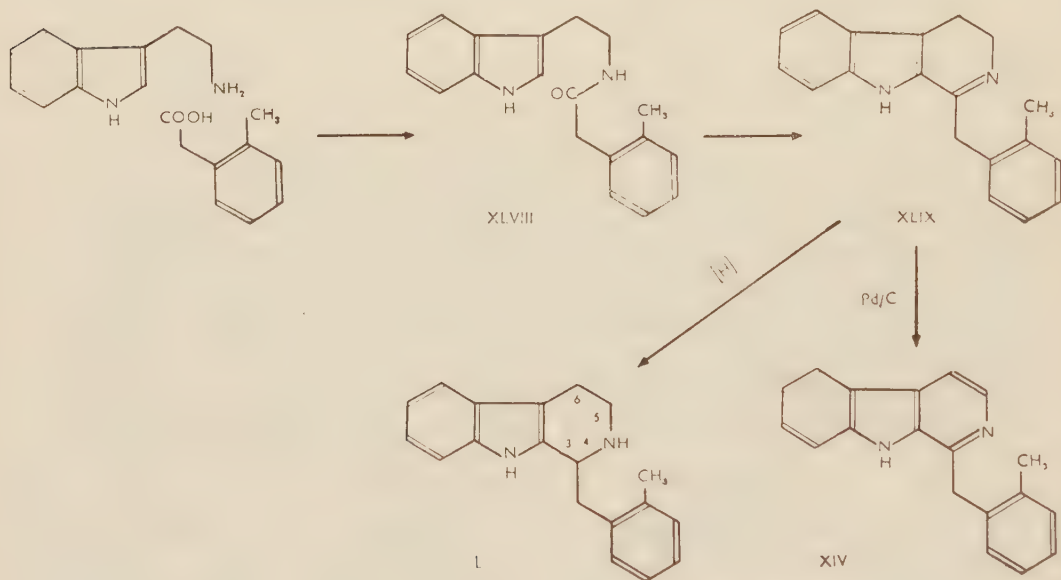
(65) G.R. CLEMO et G.R. SWAN, *J. Chem. Soc.*, 1946, 617.

pour obtenir par une cyclisation de FISCHER à la phénylhydrazine, le composé pentacyclique [XLVII] dont la déshydrogénation au palladium donne la yobyryne [XIV] par ouverture du cycle D.

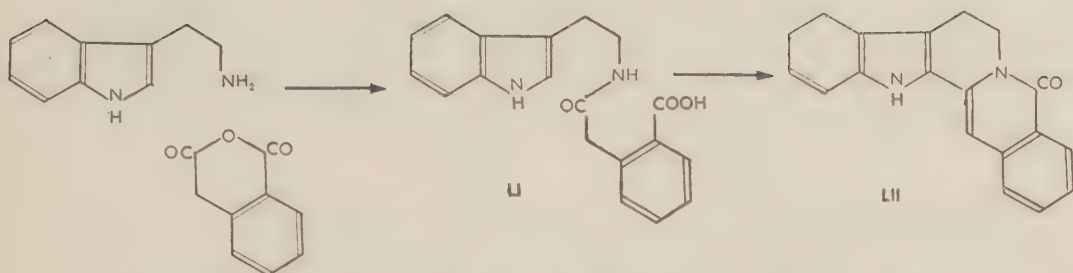


Dans le second procédé, ils emploient la condensation de l'acide *o*-tolyl-acétique sur la tryptamine ; ils obtiennent ainsi une lactame [XLVIII] qui, par cyclisation par l'anhydride phosphorique, conduit à la *dihydro-5-6-yobyryne* [XLIX].

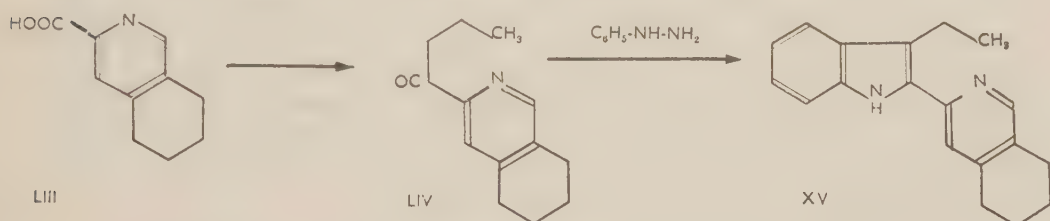
Cette base, déshydrogénée au palladium, mène à la yobyryne [xiv]. Par hydrogénation au moyen du sodium éthanol de la dihydro-yobyryne, ils arrivent à l'*o*-méthyl-benzyl-tétrahydro-3-4-5-6- β -carboline [L].



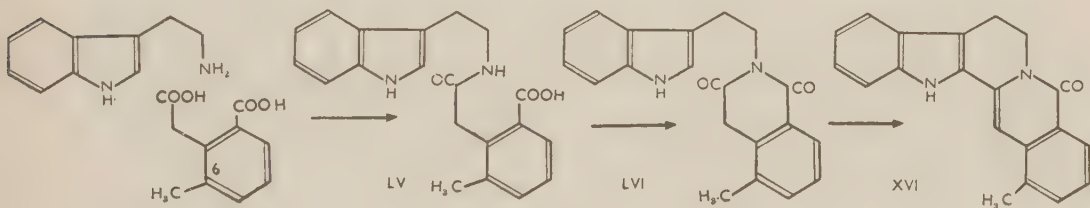
Dans le même travail, CLEMO et SWAN font agir l'anhydride homophtalique sur la tryptamine ; ils obtiennent ainsi le composé (LI) dont l'ester méthylque cyclisé par l'oxychlorure de phosphore mène à la *lactame penta-cyclique* [LII] qui ne diffère de la cétoyobyryne que par un groupement méthyle en moins.



La synthèse de la *tétrabyrine* fut réussie par JULIAN, KARPEL, MAGNANI et MEYER (66) ; partant de l'acide tétrahydro-isoquinoléine-carboxylique-2 [LIII], ces savants font agir sur ce composé le propyl-lithium et obtiennent une propyl-tétrahydro-(B₂)-isoquinoléyl-cétone [LIV] dont la fonction cétone permet de passer par cyclisation de FISCHER à la tétratyryne [XV].

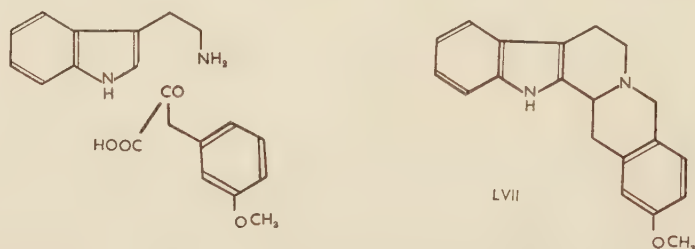


La *cétobyryne* [XVI] fut synthétisée par SCHLITTLER et SPEITEL (67) ; simultanément JULIAN, KARPEL, MAGNANI et MEYER (68), JANOT et GOUTAREL (69), CLEMO et SWAN (70) en découvraient également la voie. On fait réagir l'acide méthyl-6-homophtalique sur la tryptamine ; on obtient ainsi la méthyl-6-homophtaloyl-tryptamide [LV], dont l'ester méthylique se lactamise, donnant la méthyl-6-homophtaloyl-tryptimide [LVI] qui, par cyclisation à l'oxychlorure de phosphore, permet de passer à la *cétobyryne* [XVI] par fermeture du cycle C.

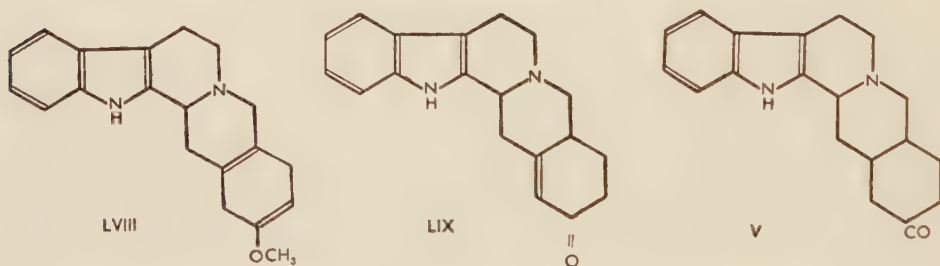


- (66) P.L. JULIAN, W.J. KARPEL, A. MAGNANI, E.W. MEYER, *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, 70, 180.
 (67) E. SCHLITTLER et R. SPEITEL, *Helv. Chim. Acta*, 1948, 31, 1199.
 (68) P.L. JULIAN, W.J. KARPEL, A. MAGNANI, E.W. MEYER, *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, 70, 2834.
 (69) MM. JANOT et R. GOUTAREL, *Ann. Pharm. Franç.*, 1948, 5, 254.
 (70) G.R. CLEMO et G.R. SWAN, *J. Chem. Soc.*, 1949, 487.

Tout récemment, SWAN (71) a réussi la synthèse de la *yohimbone*. Son corps de base est le dérivé [LVII] qu'il obtient, soit à partir de la tryptanine et de l'acide m-méthoxy-phényl-pyruvique, suivant la méthode de HAHN et HANSEL (72), puis cyclisation au formol, soit en partant de la m-méthoxy-



phényl-alanine qu'il cyclise au formol et dont il estérifie le groupement carboxyle par l'éthanol. Par action du bromure de γ -cyano-propyle, il crée une chaîne aliphatique γ -cyanée à l'azote; il transforme la fonction nitrile en carboxéthyle et, suivant la technique de CLEMO, cyclise au potassium, puis grâce à la fonction cétone ainsi obtenue, il cyclise suivant FISCHER pour amener le noyau indolique permettant ainsi le passage au corps [LVII]. SWAN réduit ensuite le composé [LVII] par action du sodium et du butanol tertiaire dans l'ammoniaque liquide : il obtient le corps [LVIII].



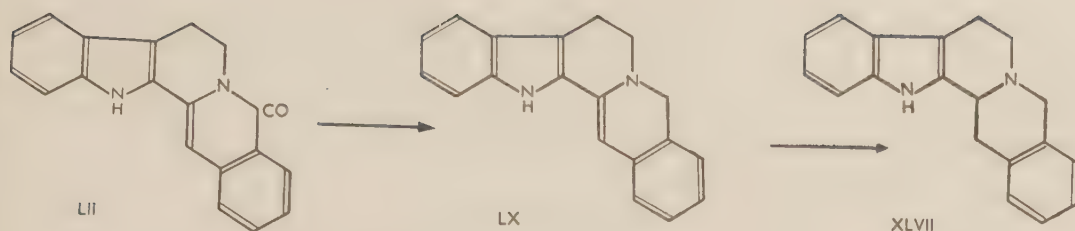
Lorsqu'on traite le composé [LVIII] par une solution d'acide chlorhydrique dans le méthanol aqueux, il se transforme en [LIX] qui, hydrogéné par le platine Adams dans l'acide acétique glacial, donne la yohimbone [V] racémique, que SWAN a pu dédoubler par les campho-sulfonates, arrivant ainsi à une yohimbone identique à celle obtenue à partir de la yohimbine par la méthode OPPENAUER.

SWAN (73) reprenant la lactame [LII] qu'il avait synthétisée avec CLEMO (65) et la faisant réduire par l'hydrure de lithium-aluminium, obtient le composé [LX] qui, par action de l'acide iodhydrique, permet le passage au corps [XLVII] déjà préparé par eux (65).

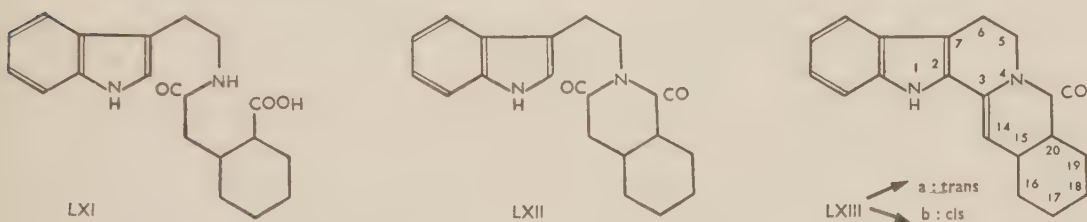
(71) G.R. SWAN, *J. Chem. Soc.*, 1950, 1534.

(72) G. HAHN et A. HANSEL, *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1938, 71, 2194.

(73) G.R. SWAN, *J. Chem. Soc.*, 1949, 1720.



JOST également, réduisant électrolytiquement [LII], obtient directement [XLVII]. SCHLITTLER et ALLEMANN (74) s'engageant dans la voie de la synthèse du yohimbane, font agir sur la tryptamine, l'acide hexa-hydro-homophtalique (ses deux isomères *cis* et *trans*) amenant ainsi les carbones asymétriques C_{15} et C_{20} . Ils obtiennent les tryptamides [LXI] et tryptimides [LXII] correspondants, puis finalement la lactame [LXIII] dans laquelle le cycle E est complètement hydrogéné.



SCHLITTLER et ALLEMANN n'ont pu réussir à réduire la lactame [LXIII] en yohimbane, par le platine, les doubles liaisons C_3-C_{14} et C_2-C_7 se saturant simultanément.

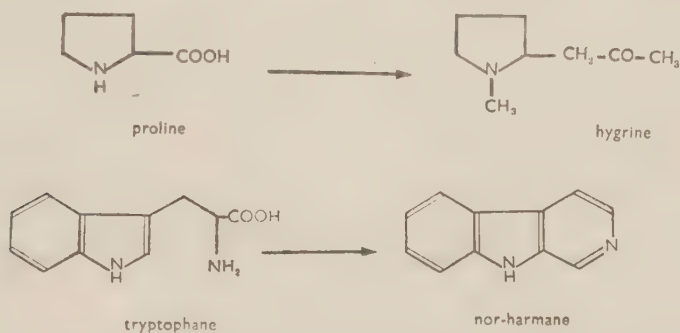
JOST [64] cependant, aurait isolé en quantités infimes par réduction électrolytique de la lactame [LXIII] sous sa forme *trans* (a), un composé qui pourrait être un stéréoisomère du yohimbane, ces deux corps présentant un spectre d'absorption aux rayons ultra-violetes semblable.

(74) E. SCHLITTLER et Th. ALLEMANN, *Helv. Chim. Acta*, 1948, 31, 128.

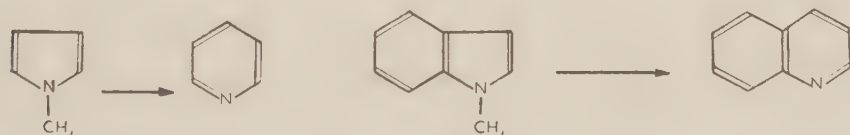
DEUXIEME PARTIE

BIOGENESE

La comparaison de la constitution chimique des alcaloïdes avec les acides aminés naturels attira l'attention d'Aimé PICTET sur la parenté chimique incontestable de ces deux familles chimiques.



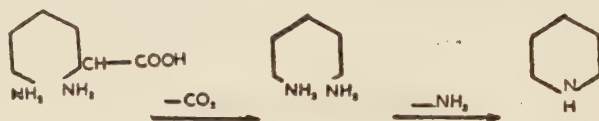
C'est ainsi que pour rendre compte de la formation des noyaux pyridiques ou quinoléiques, PICTET signalait le passage expérimental possible à la température du rouge sombre, évidemment peu physiologique, d'un N-méthyl-pyrrol à une *pyridine* et d'un N-méthyl-indol, à la *quinoléinc*, les groupements méthyles devenant nucléaires.



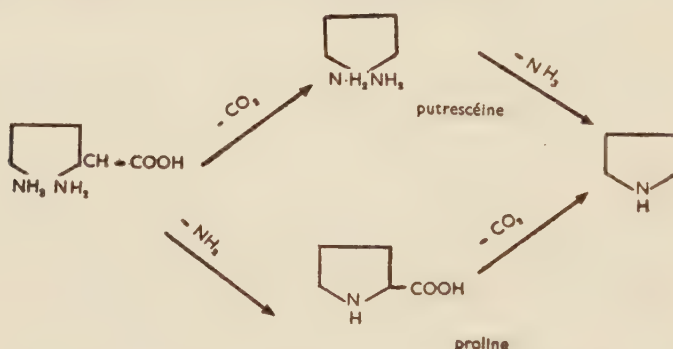
Dans la plante, le formol jouerait le rôle d'agent de méthylation intra-nucléaire ou extra-nucléaire des OH phénoliques et des amines primaires ou secondaires. Cependant les hautes températures nécessaires à ces transpositions, rendaient biologiquement improbable un tel mode de synthèse alcaloïdique « *in vivo* ».

WINTERSTEIN propose alors une théorie d'après laquelle les cyclisations ne se feraient plus par introduction brutale d'un groupement carboné, mais

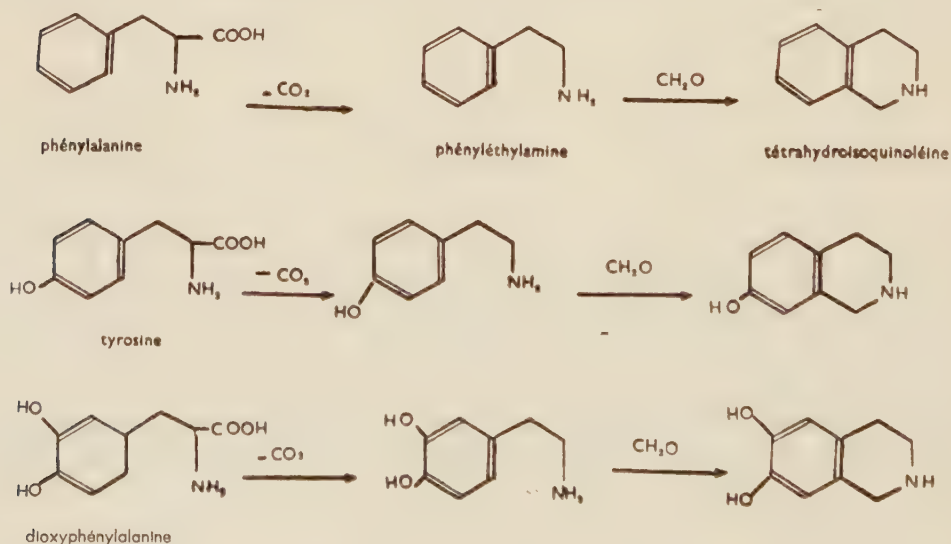
par des moyens plus doux : c'est ainsi que la lysine par décarboxylation mène-
rait au diamino-1-5-pentane (cadavérine) qui, par perte d'ammoniac entre
ses deux groupements NH_2 , conduirait au *noyau pipéridine*.



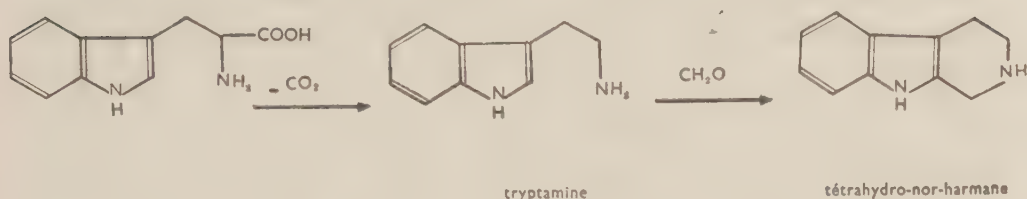
L'ornithine parallèlement, par décarboxylation, mènerait au diamino-1-4-
butane (putrescine) qui, par perte d'ammoniac, donnerait le *noyau pyrrolidine*,
pouvant également être obtenu par l'intermédiaire de la proline (dérivant de
l'ornithine par perte d'ammoniac) en subissant une décarboxylation ultérieure.
Cette hypothèse serait confirmée par la présence de tétraméthyl-diamino-1-4-
butane dans l'*Hyoscyamus* à côté de l'hyoscyamine.



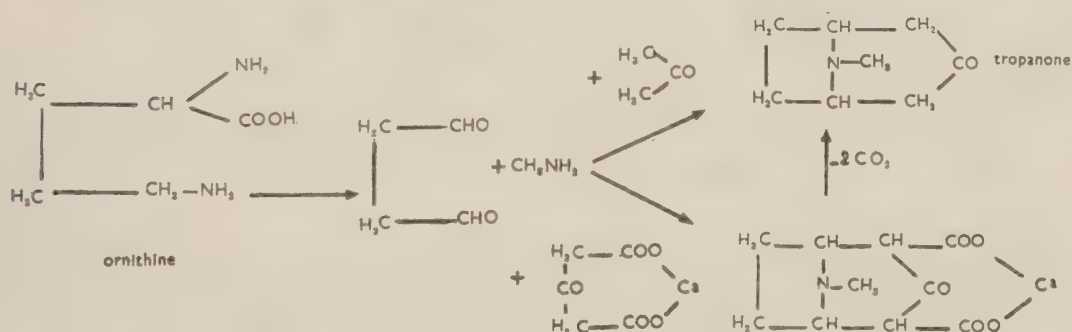
La phénylalanine, par décarboxylation, donnerait la phényl-éthyl-amine qui,
par condensation avec le formol, mènerait à l'*hétérocycle isoquinoléique*. La
tyrosine, la dioxy-phénylalanine ou dopa, par un processus analogue, condui-
rait au *noyau substitué*.



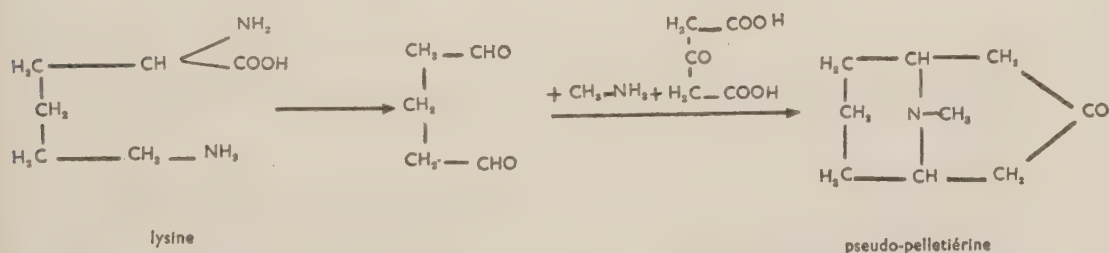
Le tryptophane, par le même procédé, mènerait au noyau harmane.



ROBINSON, en 1917, applique à tous les alcaloïdes cette origine amino-acide et il illustre ses conceptions par la synthèse de la tropanone : par mélange équimoléculaire de dialdéhyde succinique (dérivant de l'oxydation de l'ornithine), d'acétone et de mono-méthyl-amine, il obtint des traces de tropanone dont le rendement augmente jusqu'à 42 % lorsqu'on remplace l'acétone par le sel de calcium de l'acide acétone-dicarboxylique (dérivé d'oxydation de l'acide citrique). Il se forme à ce moment du tropanone dicarboxylate de calcium, que la chaleur décarboxyle en tropanone.



Par extension, en appliquant cette méthode à l'homologue supérieur du dialdéhyde succinique, le dialdéhyde glutarique, dérivé de la lysine, on obtint la pseudo-pelletiérine.

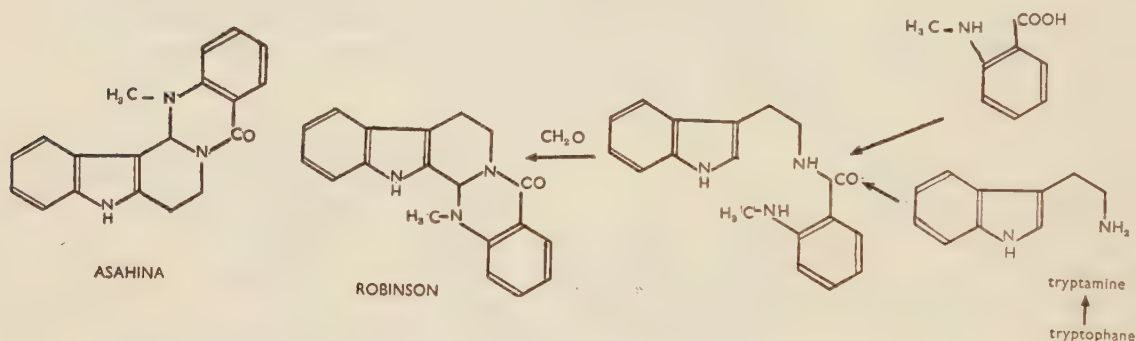


Généralisant le principe de ces processus, ROBINSON envisagea la biogénèse alcaloïdique comme une série de réactions synthétiques, ne faisant appel qu'à des dérivés de décarboxylation et d'oxydation d'acides aminés, et à des chaînes carbonyles rattachés plus ou moins hypothétiquement au catabolisme des

glucides. Ces conceptions, encore que du domaine de la supposition, se révèlent extrêmement fécondes pratiquement, car elles permettent d'éliminer, d'emblée, à leur lumière, les schémas biologiquement anormaux dans les structures à déterminer.

C'est ainsi que ROBINSON fut amené à modifier la formule d'ASAHINA, donnée par ce savant pour un alcaloïde de l'*Evodia rutaecarpa* : l'évodiamine, dans laquelle ASAHINA donnait l'azote basique tertiaire en position 2, par rapport au C₃ de l'indol. Pour faire cadrer la constitution de cet alcaloïde avec une origine tryptophanique, ROBINSON suggéra qu'il fallait peut-être modifier la formule d'ASAHINA dans ce sens, où l'azote tertiaire se trouverait comme dans le tryptophane en position 3.

La synthèse confirma la formule de ROBINSON, et l'on obtint l'évodiamine à partir de la tryptamine et de l'acide N-méthyl-anthranilique.



Pratiquement, toutes ces considérations biogénétiques se ramènent à la réaction fondamentale énoncée par ROBINSON et SCHÖPF, étudiée par WOODWARD analysant le procédé suivi par HAHN dans ses recherches synthétiques dans la série de la yohimbine et qui consiste dans la condensation d'une amine ou d'une imine avec un carbonyle ou son équivalent et un centre anionoïde.

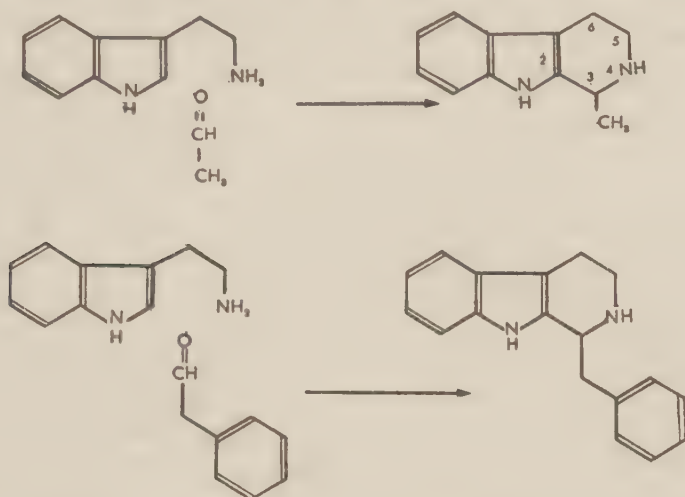


Chaque fois que l'on pourra faire apparaître ces trois protagonistes, on pourra induire l'existence d'un hétérocycle.

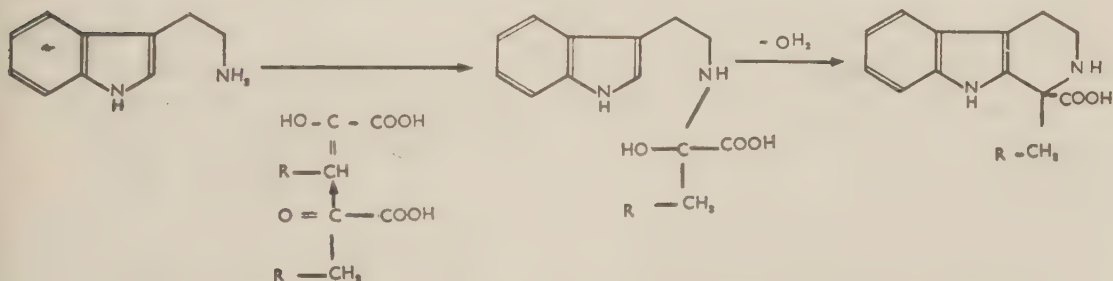
SPATH, puis SCHÖPF et LEHMANN s'efforcent alors de conduire des synthèses d'alcaloïdes dans des conditions strictement « physiologiques ». Reprenant la synthèse de la tropanone et de la pseudo-pelletiérine, SCHÖPF, en se plaçant à des pH légèrement acides, obtint directement et presque intégralement les composés cherchés à partir de l'acide acétone dicarboxylique, méthylamine et dialdéhyde succinique ou glutarique (rendement 90-95 %).

HAHN applique avec succès les synthèses physiologiques aux dérivés de la tryptamine, la position α du cycle indolique se comportant en anionoïde.

Il fait agir sur cette amine des aldéhydes divers ou des équivalents, par exemple des acides α -cétoniques à des pH légèrement acides : il obtient ainsi le tétrahydro-3-4-5-6-harmane, le benzyl-3-tétrahydro-3-4-5-6-nor-harmanc, à partir de l'éthanal et de l'aldéhyde phénylacétique respectivement.

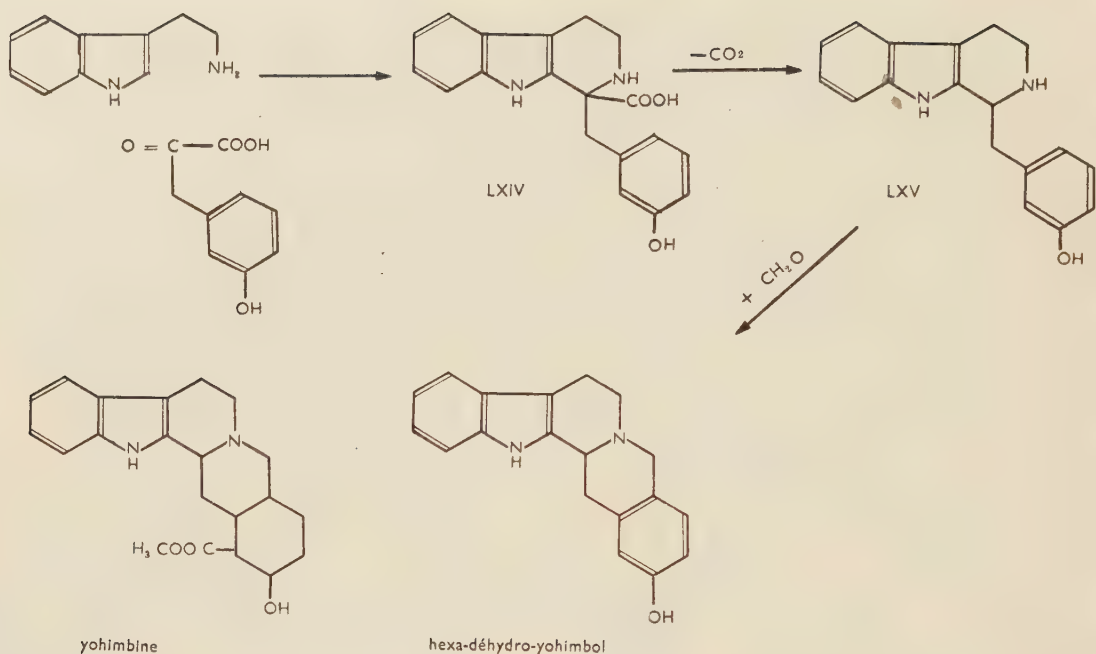


Les acides α -cétoniques agissent sur la tryptamine d'une façon tout à fait semblable, sous leur forme énolique :

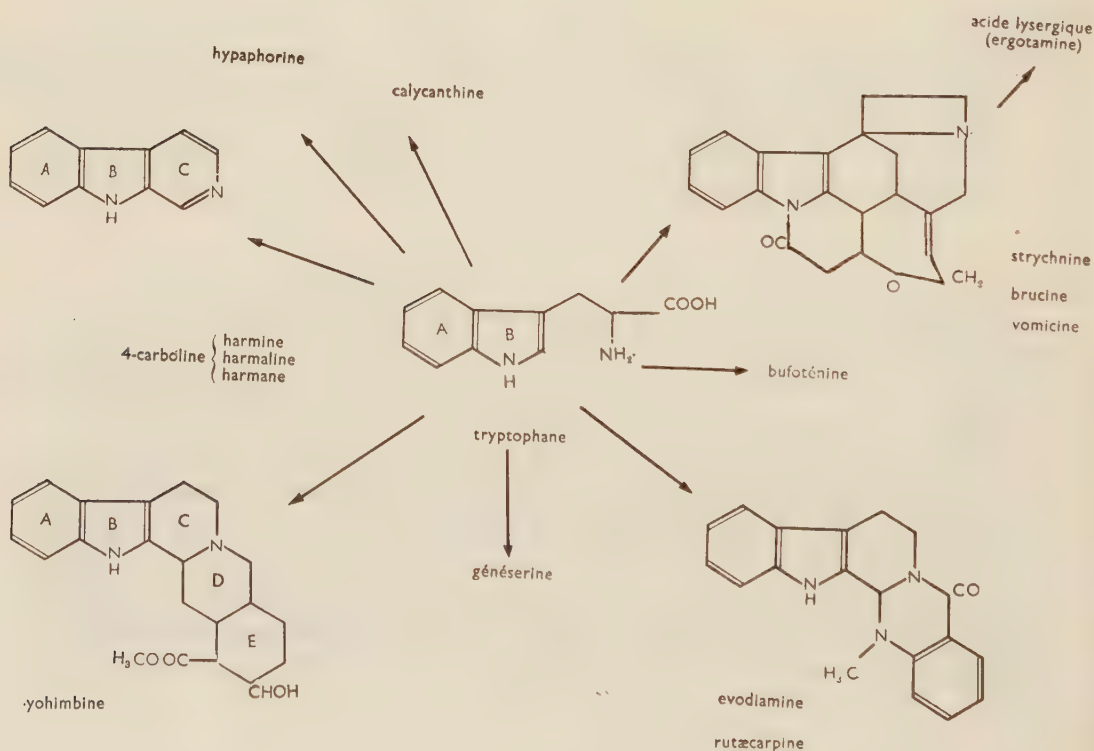


l'acide obtenu se décarboxyle en général aisément dans les conditions normales d'estérification, par chauffage avec de l'alcool et barbotage de gaz chlorhydrique sec, et conduit quantitativement aux bases correspondantes décarboxylées.

C'est ainsi que faisant agir sur la tryptamine, l'acide méta-oxyphénylpyruvique, HAHN obtient le corps [LXIV] qui se décarboxyle facilement en [LXV], la position α de l'indol étant anionoïde. Puis faisant agir le formol, une cyclisation intervient entre l'azote pipéridique et le carbone en position 2 du cycle benzénique, qui à son tour joue le rôle d'anionoïde, et l'on obtient l'hexadéhydro-yohimbol, dont les cycles ont l'arrangement du noyau yohim-bique.

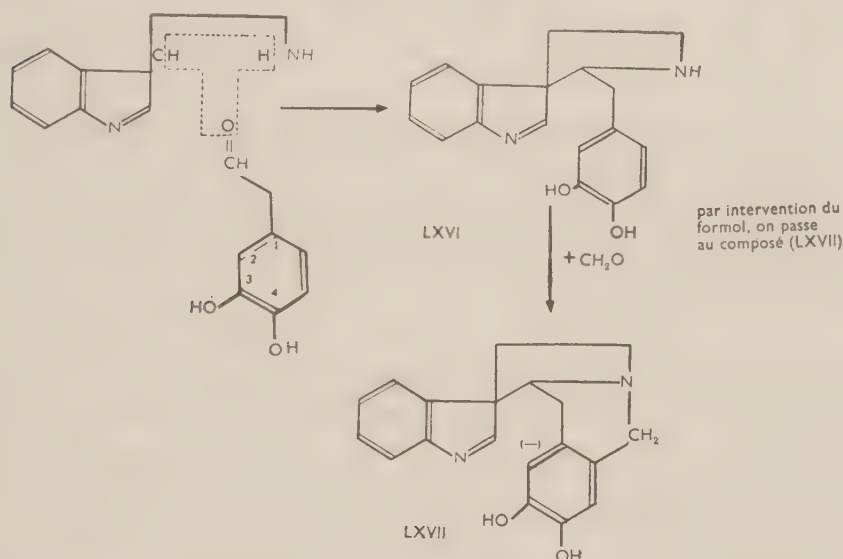


Cette synthèse « physiologique » représente vraisemblablement la biogénèse yohimbique, les générateurs naturels étant le tryptophane et l'hydroxy-3-phénylalanine.

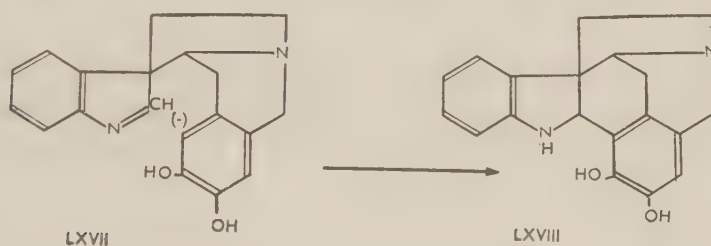


Extrapolant la conception anionoïde aux autres alcaloïdes dérivés du tryptophane et de la dioxy-phényl-alanine, ROBINSON et WOODWARD d'une part, JANOT, GOUTAREL, PRELOG et TAYLOR d'autre part, proposent un schéma biogénétique de la strychnine et des alcaloïdes du quinquina.

DANS LA SÉRIE STRYCHNIQUE (43, 72, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83), la dioxy-3-4-phénylalanine, agissant sous la forme de son équivalent aldéhydique et le tryptophane sous sa forme aminée, mènent au composé [LXVI].

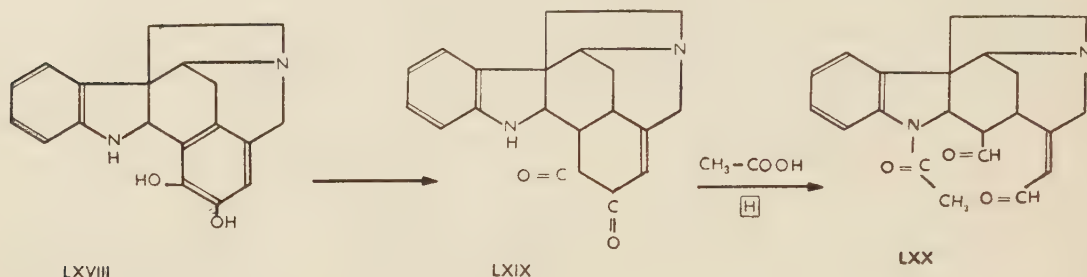


Le groupement $—CH=N—$ étant équivalent à $—CH=O, H_2N—$, il s'ensuit une liaison possible entre $—CH=$ en position α du noyau indolénique et l'anionoïde position 2 du noyau carbocyclique, et l'on obtient le composé [LXVIII],

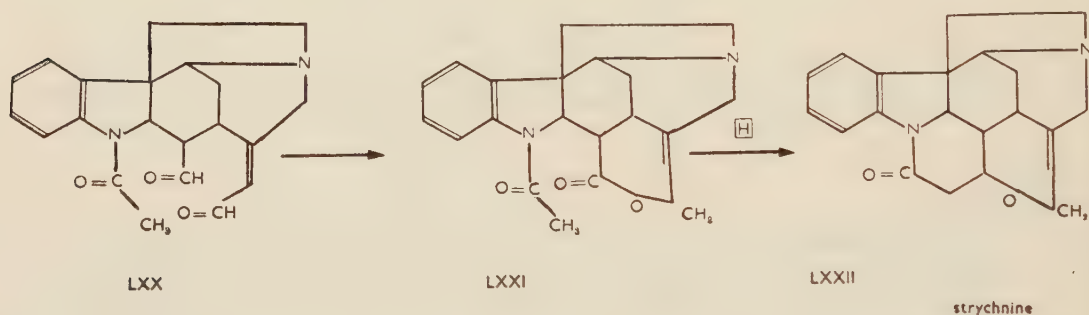


- (75) R.B. WOODWARD, *Nature*, 1948, 162, 155.
 (76) R. ROBINSON, *J. Chem. Soc.*, 1917, 111, 876.
 (77) C. SCHÖPF, *Z. Angew. Chem.*, 1937, 50, 797.
 (78) G. HAHN et H. LUDWIG, *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1934, 67, 2031.
 (79) V. PELOG et K. WIESNER, *Helv. Chim. Acta*, 1947, 30, 1465.
 (80) G. CIAMICIAN et P. SILBER, *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1908, 41, 1071, 1928; 1910, 43, 3140; 1913, 46, 3077.
 (81) H.L. HOLMES et R. ROBINSON, *J. Chem. Soc.*, 1939, 603.
 (82) R.B. WOODWARD, W.J. BREHM et A.L. NELSON, *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, 69, 2250.
 (83) R. HUISGEN, *Z. Angew. Chem.*, 1950, 62, 527.

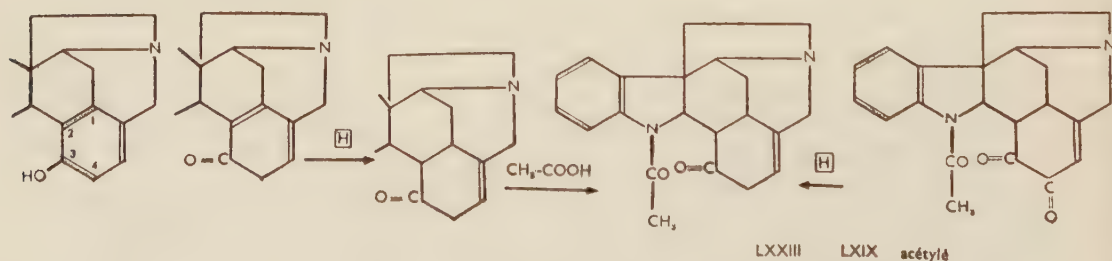
lequel, considéré comme un ène-diol, peut s'écrire sous sa forme cétonique tautomère [LXIX], qui par action de l'acide acétique sur l'indole et coupure de la liaison dicétonique, mène au composé [LXX] après réduction.



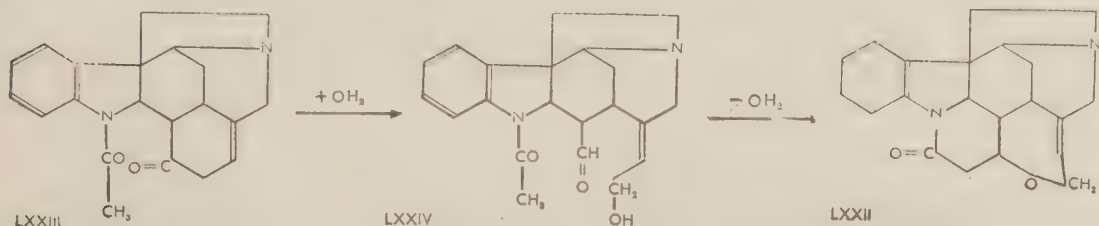
Ce dernier, après réarrangement moléculaire, mène à [LXXI] dont la fonction oxygénée carbocyclique, cationoïde, permet, par une réduction concomitante, de passer à la strychnine [LXXII].



On peut d'ailleurs, dans ce schéma flexible, considérer maintes variantes : par exemple, on peut atteindre le composé intermédiaire monocétonique [LXXIII], soit en partant directement de la 3-hydroxy-phénylalanine, passage par sa forme tautomère cétonique avec réduction de la double liaison 1-2, soit par réduction directe du groupement cétonique C₄ dans le composé [LXIX] après acétylation.

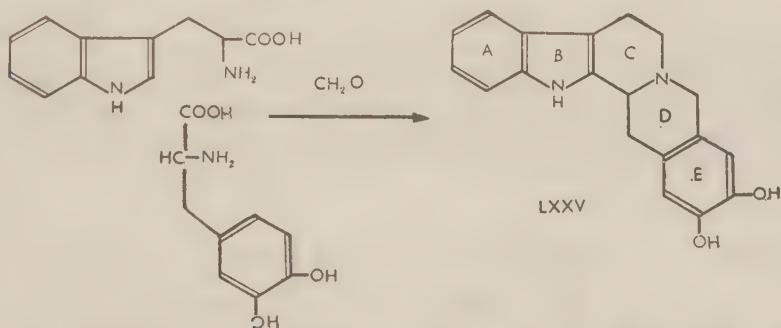


Par photoclivage de cette monocétone cyclique avec fixation d' OH_2 , on obtient le composé [LXXIV] qui, par perte d' OH_2 , donne directement la strychnine.

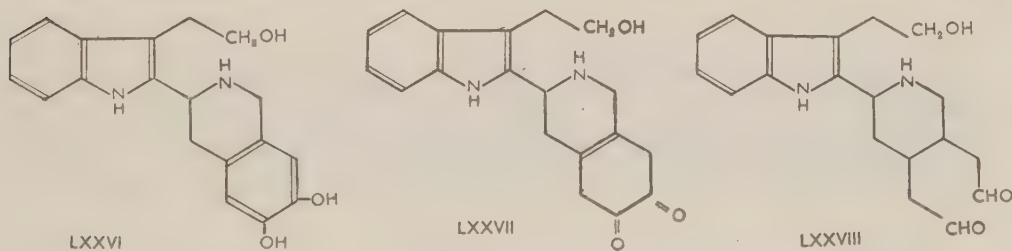


D'autre part, il faut considérer que l'ordre dans lequel interviennent les différentes étapes de cette biogenèse n'est pas fixe. C'est ainsi que le composé aldéhydique peut entrer dans le schéma après que son cycle ait déjà été modifié. Par exemple, la condensation de la tryptamine, de formol et d'une dihydro-1-2-hydroxy-3-phényl-acétaldéhyde mènerait directement au composé [LXXIII], groupement acétyl en moins.

DANS LA SÉRIE DU QUINQUINA (84), le tryptophane réagissant sur la dioxyphénylalanine en présence de formol, on obtient comme dans la genèse yohimbique le composé [LXXV] qui, par ouverture du cycle C, permet de passer à

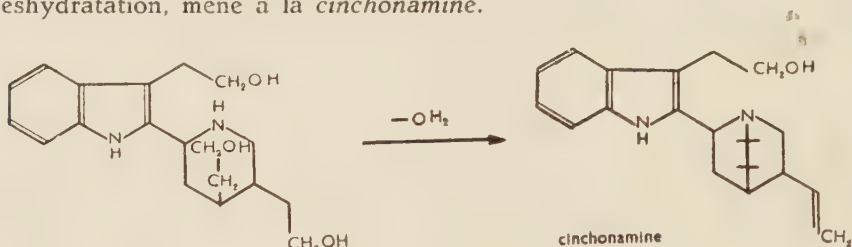


l'alcool primaire correspondant [LXXVI] dont la forme tautomère cétonique [LXXVII], après réduction de la double liaison du cycle E, est équivalente au dialdéhyde [LXXVIII].

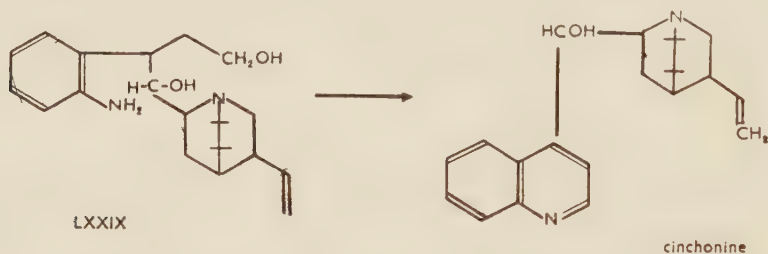


(84) R. GOUTAREL, M.M. JANOT, V. PRELOG, W.I. TAYLOR, *Helv. Chim. Acta*, 1950, 33, 150.

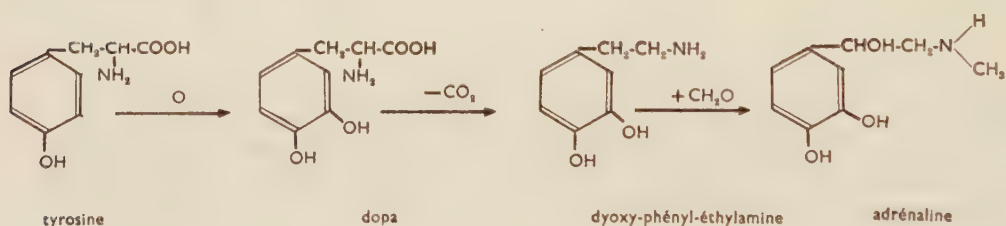
Ce dernier, par réduction en alcool primaire de ces deux fonctions aldéhyde et déshydratation, mène à la *cinchonamine*.



De même, par ouverture du cycle indolique B du composé [LXXVIII], réduction en alcool primaire des deux fonctions aldéhydes, déshydratation et cyclisation interne, on passe au composé intermédiaire [LXXIX] qui, par rotation, déshydratation et déshydrogénation mène à la *cinchonine*.



Il est finalement intéressant de noter que l'adrénaline, dans le règne animal, dérive également de la dopa, comme l'a montré Mlle A. VINET (85), le composé intermédiaire de sa biosynthèse étant la dioxy-phényléthylamine suivant le schéma ci-dessous.

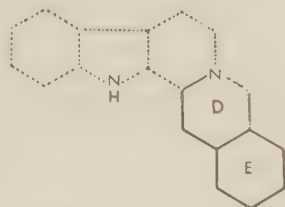


De plus, on voit apparaître dans les alcaloïdes hypotenseurs du genre yohimbique (cycles D et E), le squelette hydrogéné de l'adrénaline (β -cyclohexyl-éthylamine) dont l'action sympathomimétique a été démontrée (85 bis), et il est curieux de constater que l'action sympathicotonique de l'adrénaline

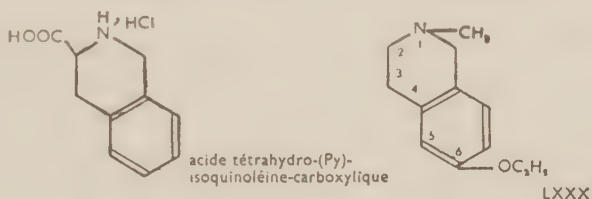
(85) Mlle A. VINET, *Thèse Sciences*, Paris, 1940.

(85 bis) D. BOVET et F. BOVET-NITTI, « Structure et activité pharmacodynamique des médicaments du système nerveux végétatif », Bâle, S. Karger édit., 1948, p. 166.

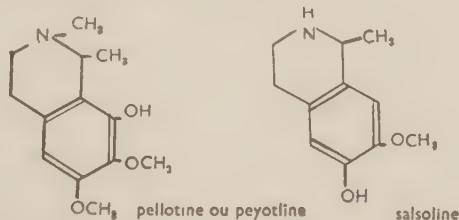
disparaît dans un composé du type chlorhydrate d'acide tétrahydro-(Py)-isoquinoléine-carboxylique (*), l'azote aminé de ce corps étant à l'état d'amine



secondaire par cyclisation au formol de la phénylalanine ; et, qu'une action inverse sympathicolytique apparaît manifestement lors de la substitution de l'hydrogène de l'amine secondaire par un radical alcoyle, faisant passer l'azote au stade tertiaire, témoin l'éthoxy-6-N-méthyl-tétrahydro-(Py)-isoquinoléine [LXXX] employé aux Etats-Unis comme actif hypotenseur.



Illustrant encore ces faits, la *peyotline*, alcaloïde tétrahydro-(Py)-isoquinoléique, méthylé à l'azote, a une action hypotensive, ressemblant à celle de l'acétylcholine (86) et supérieure à celle des alcaloïdes des *Salsola* : *salsoline*, *salsolidine*, alcaloïdes également tétrahydro-(Py)-isoquinoléiques, mais non méthylés à l'azote, dont l'action pharmacologique antispasmodique se rapproche de celle de la papavérine.



Il se dégage donc une parenté d'origine entre les alcaloïdes du type yohimbique et l'adrénaline, le corps de base étant biogénétiquement pour les deux la dopa ou dioxy-phénylalanine, et l'action physiologique sympathicolytique des alcaloïdes du type yohimbique est explicable au moins en partie par le passage à l'état tertiaire par engagement dans un cycle, de l'azote du noyau isoquinoléique, dans lequel se retrouve le squelette hétérocyclique adrénalique.

(86) A. CLERC, M.M. JANOT, R. PARIS, *C.R. Soc. Biol.*, 1935, 119, 828.

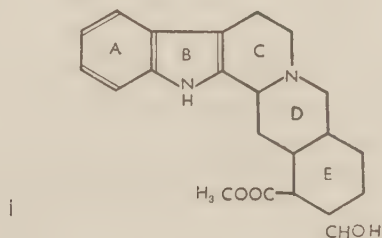
(*) Nous avons pu essayer physiologiquement ce corps grâce à l'obligeance de M. DEBAY, du Laboratoire LEMATTE et BOINO.

TROISIEME PARTIE

RECHERCHES DANS LA SERIE YOHIMBIQUE

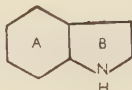
Comme précédemment rapporté, la formule de la yohimbine [1] correspond à celle de l'ester méthylique d'un acide pentacyclique biazoté à fonction alcool secondaire.

Que l'on considère son squelette soit comme celui d'un tétrahydro-nor-harmane (A, B, C) accolé à une décahydro-isoquinoléine (D, E), soit comme celui d'une indolo (A, B) cyclohexano (E) tétrahydro-pyridocoline (C, D), on voit apparaître dans cette molécule plusieurs noyaux relativement simples, celui de l'indol (A, B), de l'isoquinoléine (D, E), d'une hydro-pyridocoline (C, D).



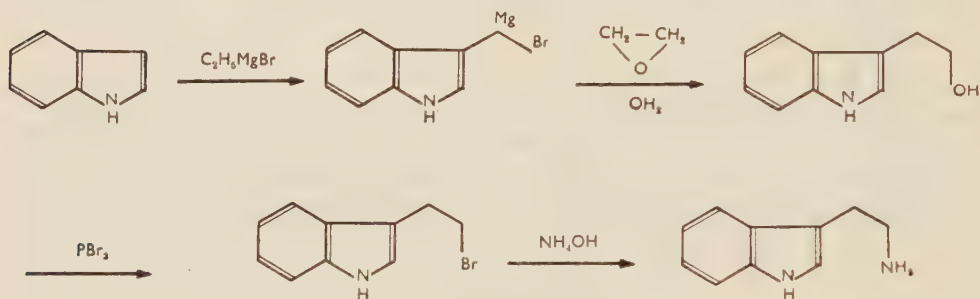
Cette dissection de la molécule yohimbique nous a donné l'idée d'essayer de préparer, par voie synthétique, des composés de complication cyclique inférieure ou égale à celle de la yohimbine, permettant de combiner des arrangements dissemblables des cycles constitutionnels, par exemple : A, B, D, E ; A, B, C, E. etc.

CORPS COMPORTANT DU NOYAU YOHIMBIQUE LES CYCLES A ET B



TRYPTAMINE.

Pour préparer la tryptamine (87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94), corps de base ainsi que le tryptophane, pour accéder à des composés de complication cyclique plus poussée, nous avons employé plusieurs méthodes. Dans la première, l'indol sert de matériau de base ; par l'intermédiaire de son magnésien à l'oxyde d'éthylène, on passe après rupture de celui-ci par l'eau, au tryptophol, à chaîne hydroxylée en β du noyau indolique.



Par action du tribromure de phosphore, on obtient le bromure de tryptophol dont l'halogène sera remplacé par —NH_2 au moyen de l'ammoniaque concentré. Cette synthèse nous ayant donné de très mauvais rendements, nous avons étudié avec soin la méthode d'EWINS (87) qui nous a donné satisfaction.

On transforme l'acroléine en β -chloro-propionaldéhyde diéthylacétal par action du gaz chlorhydrique sec sur cet aldéhyde en solution dans l'éthanol absolu. De l'acétal chloré, on passe au β -cyano-propionaldéhyde-diéthylacétal, par action du cyanure de sodium en présence d'iodure de potassium sur le chloracétal en solution méthanolique.

(87) A.J. EWINS, *J. Chem. Soc.*, 1911, 99, 272.

(88) S. KEIMATSU et S. SUGASAWA, *J. pharm. Soc. Japan*, 1928, 48, 755.

(89) R.H.F. MANSKE, *J. Am. Chem. Soc.*, 1929, 51, 1202.

(90) R. MAJIMA et T. HOSHINO, *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1925, 58, 2042.

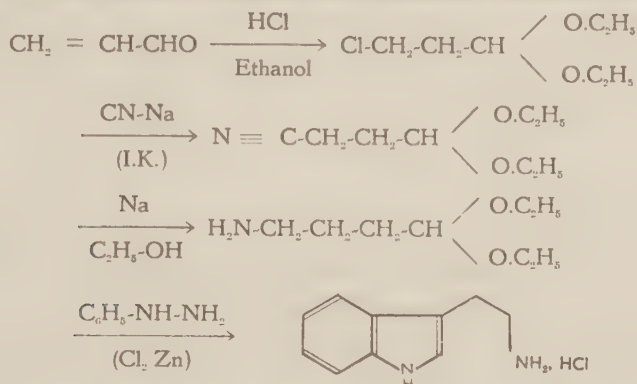
(91) B. ODDO et F. CAMBIERI, *Gazz. Chim. Ital.*, 1939, 69, 21.

(92) T. HOSHINO et KENYA SHIMODAIRA, *Ann.*, 1935, 520, 19.

(93) R. MAJIMA et T. NOSTRINIO, *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1925, 58, 2043.

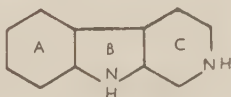
(94) H.R. SNYDER et L. KATZ, *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, 69, 3140.

Le cyanacétal est ensuite transformé en γ -amino-butyraldéhyde-diéthyl-acétal, par hydrogénation de sa fonction nitrile par le sodium éthanol. Et l'on passe ensuite de l'amino-acétal au chlorhydrate de tryptamine par une réaction de FISCHER à la phénylhydrazine en présence de chlorure de zinc.



Nous signalerons finalement qu'en appliquant le procédé japonais (95) de Sankyo & C^o, en vue de l'obtention de l'indol-acétonitrile, par action du formol, cyanure de potassium sur l'indol en solution éthanolique, en présence de catalyseurs : alumine et acétate de potassium, nous avons obtenu directement 33,5 % d'acide indol- β -acétique.

CORPS COMPORTANT DU NOYAU YOHIMBIQUE LES CYCLES A, B, C

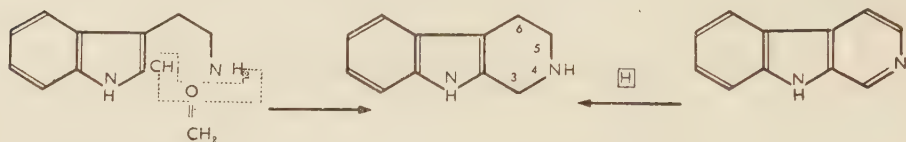


TÉTRAHYDRO-3-4-5-6 NOR-HARMANE :

Ce composé qui possède les cycles A, B, C (43, 67, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107) du noyau yohimbique, peut être préparé

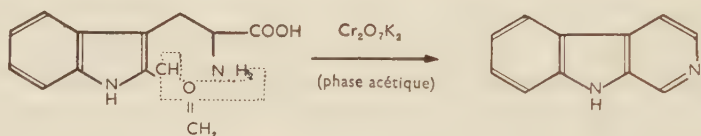
- (95) SANKYO & C^o, Japan, Feb. 1, 1944, 161, 544 ; — C.A., 1949, 43, 2236.
- (96) E. SPATH et E. LEDERER, *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1930, 63, 2102.
- (97) D.G. HARVEY, E.J. MILLER et W. ROBSON, *J. Chem. Soc.*, 1941, 153.
- (98) G. HAHN, L. BARWALD, O. SCHALES et H. WERNER, *Ann.*, 1935, 520, 107.
- (99) W.A. JACOBS et L.C. CRAIG, *J. Biol. Chem.*, 1936, 113, 759.
- (100) A. WADSWORTH et M.C. PANGBORN, *J. Biol. Chem.*, 1936, 116, 423.
- (101) D.G. HARVEY et W. ROBSON, *J. Chem. Soc.*, 1938, 97.
- (102) E. SCHLITTLER et R. SPEITEL, *Helv. Chim. Acta*, 1949, 32, 860.
- (103) F. PRÜCKNER et B. WITKOP, *Ann.*, 1943, 554, 127.
- (104) L.E. CRAIG, *Chem. Rev.*, 1948, 42, 285.
- (105) W.O. KERMACK, W.H. PERKIN jun. et R. ROBINSON, *J. Chem. Soc.*, 1921, 119, 1620.
- (106) H.R. SNYDER, C.H. HANSCH, L. KATZ, S.M. PARMETER et E.C. SPAETH, *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, 70, 219.
- (107) H.R. SNYDER, S.M. PARMETER et L. KATZ, *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, 70, 222.

soit à partir de la tryptamine et du formol par cyclisation, soit à partir du nor-harmane par hydrogénation au sodium-alcool amylique.



NOR-HARMANE :

Il a été préparé à partir du tryptophane par cyclisation au formol et déshydrogénation par le bichromate de potassium en solution aqueuse acétique, la décarboxylation accompagnant la déshydrogénation, et ceci sans isoler l'acide tétrahydro-nor-harmane-carboxylique intermédiaire, le rendement dans ces conditions étant supérieur à celui obtenu par les auteurs en isolant l'acide.

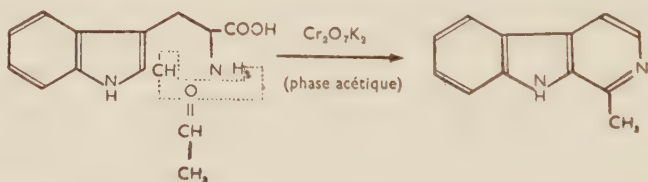


— *Iodométhylate de nor-harmane.* — Ce composé a été obtenu par action de l'iodure de méthyle sur le nor-harmane à la température ordinaire.

Nous nous sommes ensuite attaché, dans cette même série, à préparer quelques corps comportant une substitution sur le cycle C (78, 99, 108, 109).

HARMANE :

Il a été obtenu à partir du tryptophane, par action de l'éthanal, décarboxylation et déshydrogénation au bichromate de potassium, ici aussi, sans isolement de l'acide tétrahydro-carboxylique intermédiaire.



— *Iodométhylate d'harmane.* — Il a été préparé comme celui de nor-harmane par mise en présence pendant plusieurs jours d'harmane et d'iodure de méthyle.

(108) SHIRO AKABORI et KOJIRO SAITO, *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1930, 63, 2245.

(109) G. TATSUI, *C.*, 1928, 2, 668.

Les spectres U.V. du tétrahydro-nor-harmane, du nor-harmane, de l'harmane ont été déterminés dans l'éthanol absolu, et leurs caractéristiques sont consignées dans les tableaux ci-dessous. Celui du tétrahydro-nor-harmane est d'allure indolique, ceux du nor-harmane et de l'harmane sont spécifiques du noyau β -carboline.

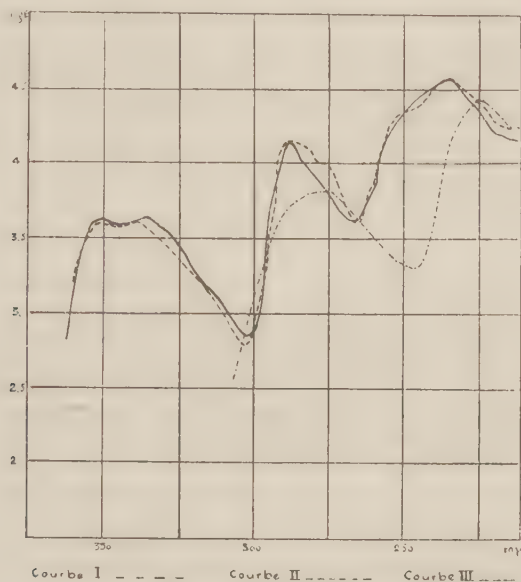


FIGURE 1.

Courbe I. — Tétrahydro-nor-harmane — C % : 0,00064 (Ethanol) :

	Maximum	Minimum	Maximum
$\lambda : m\mu :$	225	246-247	279
$\log \varepsilon :$	4,41	3,31	3,81

Courbe II. — Harmane — C % : 0,000418 (Ethanol) :

	Min.	Max.	Min.	Max.	Min.	Max.	Min.	Max.
$\lambda : m\mu :$	217-218	234	266-267	289	303	339	345	351
$\log \varepsilon :$	4,25	4,56	3,64	4,16	2,79	3,59	3,57	3,59

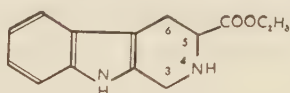
Courbe III. — Nor-harmane — C % : 0,00025 (Ethanol) :

	Max.	Min.	Max.	Min.	Max.	Min.	Max.
$\lambda : m\mu :$	235	267	288	302	336	343	349
$\log \varepsilon :$	4,57	3,63	4,16	2,84	3,64	3,60	3,64

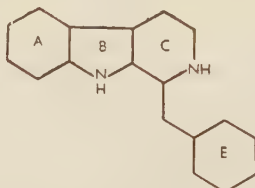
ESTER ÉTHYLIQUE DE L'ACIDE NOR-HARMANE-TÉTRAHYDRO-3-4-5-6-CARBOXYLIQUE :

Il a été obtenu par estérification éthylique de l'acide nor-harmane-tétrahydro-carboxylique, au moyen du gaz chlorhydrique sec dans l'éthanol absolu.

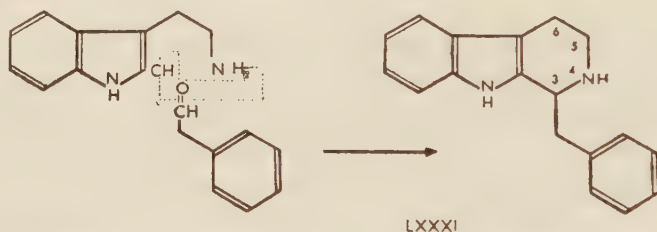
On isole ainsi le chlorhydrate du carboxéthyl-5-tétrahydro-3-4-5-6-nor-harmame, dont on a fait également le picrate et la base elle-même.



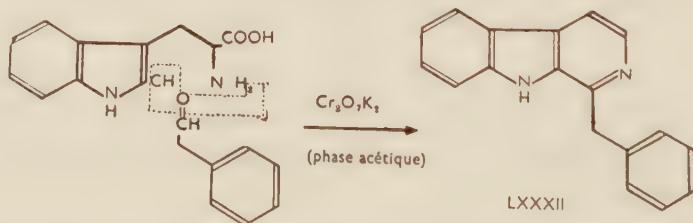
CORPS COMPORTANT DU NOYAU YOHIMBIQUE LES CYCLES A, B, C, E



Un premier composé a été préparé selon la technique de HAHN (78) en faisant agir en solution tamponnée de phosphates à 37°, l'aldéhyde phénylacétique sur le chlorhydrate de tryptamine. On isole sous forme de chlorhydrate, le BENZYL-3-TÉTRAHYDRO-3-4-5-6-NOR-HARMANE (benzyl-3-tétrahydro- β -carboline) [LXXXI].



Nous nous sommes ensuite attachés à obtenir le cycle C déshydrogéné : partant du tryptophane sur lequel on fait réagir l'aldéhyde phénylacétique, on obtient l'acide nor-yobyryne-tétrahydro-3-4-5-6-carboxylique intermédiaire, qu'on n'isole pas et qui par déshydrogénéation et décarboxylation au bichromate de potassium en milieu acétique conduit directement à la nor-yobyryne [LXXXII] identique au composé obtenu par CLEMO et SWAN (65) par déshydrogénéation palladiée de la benzyl-3-tétrahydro- β -carboline.



L'iodométhylate a été obtenu par action de l'iodure de méthyle sur la nor-yobyryne, en solution dans l'éthanol absolu à la température ordinaire.

Nous avons ensuite repris les travaux de WIBAUT et VAN GASTEL (38), de WITKOP (44), de KARRER et WASER (58) relatifs à l'hydrogénation de la yobyryne [xiv]; ces derniers auteurs, par hydrogénation au platine Adams dans l'acide acétique glacial, obtiennent un *dérivé tétrahydrogéné* en interrompant la fixation d'hydrogène après absorption de deux molécules de ce gaz.

Cette *tétrahydro-yobyryne* [LXXXIII] n'est pas acétylable et son spectre n'est pas celui d'un indolique, ce qui indiquerait que c'est le cycle benzénique A qui est réduit. En continuant l'hydrogénation au delà du stade tétrahydro, c'est-à-dire plusieurs jours, on obtient une *décahydro-yobyryne* [LXXXIV] dont l'atome d'azote pyridique a conservé son caractère tertiaire (non acétylable). Il semblerait ainsi que l'hydrogénation terminale ait lieu à partir de la tétrahydro-yobyryne, aux dépens du cycle benzénique E, laissant intact le cycle pyridique.

Pour vérifier cette hypothèse, nous avons préparé une TÉTRA-HYDRO-(PY)-YOBYRYNE [LXXXV] par hydrogénation au sodium-alcool amylique de la yobyryne, composé qui s'est montré identique à celui préparé par CLEMO et SWAN (65) à partir de la tryptamine et de l'acide o-tolyl acétique (obtention de l'amide correspondante qui par action de chlorure de phosphore conduit à l' (o-méthyl-benzyl)-3-dihydro-5-6- β -carboline, qui réduite au sodium-éthanol mène à la *tétrahydro-(Py)-yobyryne*).

La *tétrahydro-(Py)-yobyryne* que nous avons préparée, cristallise avec une molécule de méthanol et son spectre est typiquement indolique, comme il apparaît du schéma ci-après.

Par déshydrogénation au charbon palladié (110), on obtient la *yobyryne*. Nous avons ensuite procédé à une hydrogénation au moyen du platine Adams, dans l'acide acétique glacial, sur la tétrahydro-(Py)-yobyryne, en présence de traces d' SO_3H_2 pur et l'on obtient après sept heures dans les conditions de l'expérience, une fixation d'hydrogène correspondant à 10 H par molécule de tétrahydro-(Py)-yobyryne mise en jeu, c'est-à-dire une TÉTRA-DÉCA-HYDRO-YOBYRYNE [LXXXVI] qui se présente comme un corps liquide, dont nous n'avons pu obtenir cristallisés : le chlorhydrate, le picrate, ni l'iodométhylate.

Par déshydrogénation au charbon palladié (110), on repasse également à la yobyryne. Il apparaît donc que l'hydrogénation préliminaire du cycle pyridique ne modifie en rien la fixation d'hydrogène catalytiquement, et que par ce procédé, ce sont les cycles benzéniques A et E qui se saturent. Le spectre de la tétradécahydro-yobyryne est pratiquement transparent aux rayons U.V. et se rapproche étroitement de celui du pyrrol. Nous avons consigné dans le schéma ci-dessous les spectres de la nor-yobyryne [LXXXII] identique à celui de la yobyryne, et celui de la tétrahydro-(Py)-yobyryne [LXXXV] d'allure indolique.

(110) R.P. LINSTED et S.L.S. THOMAS, J. Chem. Soc., 1940, 1127.

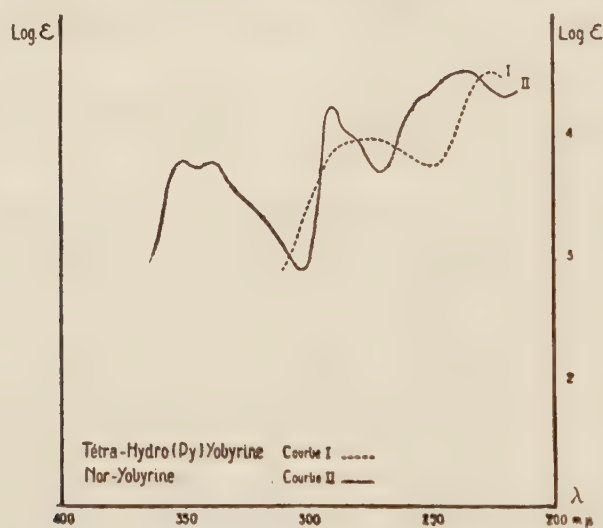
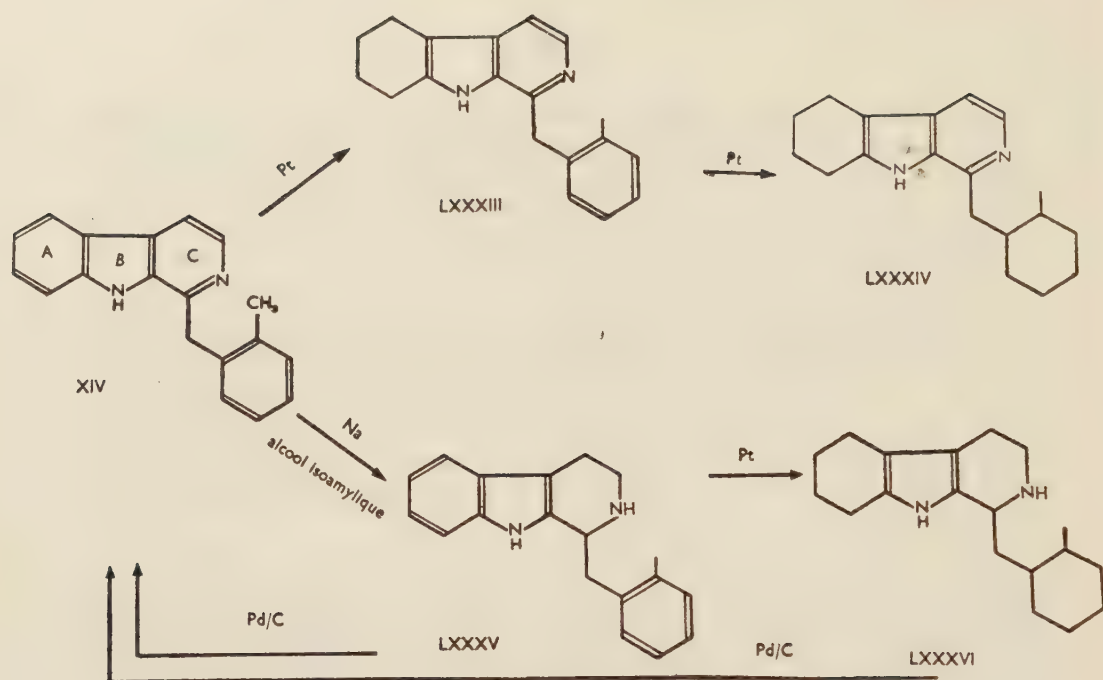


FIGURE 2.

Courbe I. — Tétrahydro-(Py)-yobyrine — C % : 0,00054 (Ethanol) :

	Max.	Min.	Max.
$\lambda : m\mu :$	227	251	275
$\log \epsilon :$	4,52	3,77	3,95

Courbe II. — Nor-yobyrine (spectre identique à celui de la yobyrine) — C % : 0,000522 (Ethanol) :

	Min.	Max.	Min.	Max.	Min.	Max.	Min.	Max.
$\lambda : m\mu :$	221	236	271	290	302-303	338-339	346	351
$\log \epsilon :$	4,33	4,55	3,74	4,26	2,95	3,70	3,65	3,70

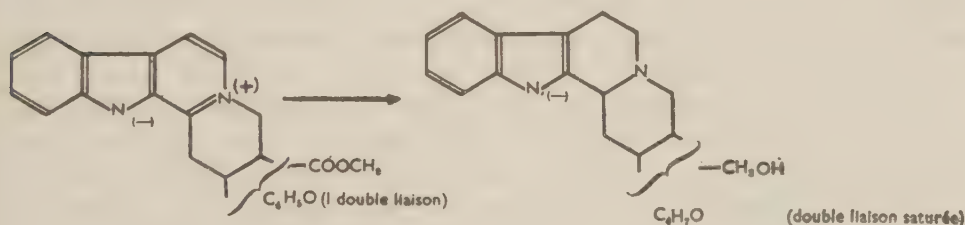
L'hypothèse de ces formules est en accord avec les travaux effectués il y a quelques années sur l'hydrogénation des β -carbolines tertiaires, par réduction au sodium-alcool, ou au zinc acide chlorhydrique (111, 112, 113, 114, 115, 116).



Plus récemment, BOEKELHEIDE (117) et ses collaborateurs réduisirent des β -carbolines quaternaires de la même façon.



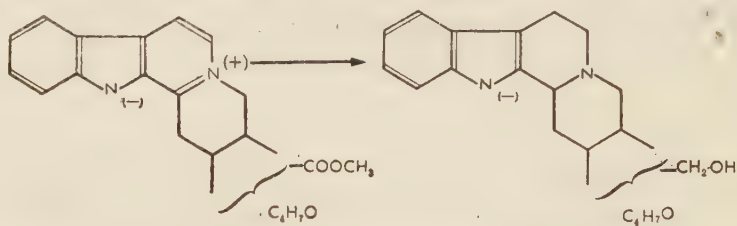
LEONARD et ELDERFIELD (118) obtiennent, à partir de l'alstonine, l'hexahydro-alstonol qui en plus du cycle pyridique s'hydrogène par une double liaison extra-nucléaire et dont la fonction ester est réduite en alcool primaire.



SCHWARZ et SCHLITTLER (119), tout récemment, on réduit par un procédé identique la serpentine en tétrahydro-serpentinol, dont la fonction ester est également hydrogénée en alcool primaire ; tous ces produits de réduction dans

- (111) W.H. PERKIN jun. et R. ROBINSON, *J. Chem. Soc.*, 1919, 115, 933.
- (112) N.J. ASAHINA, T. IRIE et T. OHTA, *J. Pharm. Soc. Jap.*, 1927, 81.
- (113) J.N. ASHLEY et R. ROBINSON, *J. Chem. Soc.*, 1928, 1376.
- (114) W.O. KERMACK, W.H. PERKIN et R. ROBINSON, *J. Chem. Soc.*, 1922, 121, 1872.
- (115) G. TATSUL, *J. Pharm. Soc. Jap.*, 1928, 48, 92.
- (116) H.S.B. BARETT, W.H. PERKIN jun. et R. ROBINSON, *J. Chem. Soc.*, 1929, 2942.
- (117) V. BOEKELHEIDE et C. AINSWORTH, *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, 72, 2132.
- (118) N.J. LEONARD et R.C. ELDERFIELD, *J. Org. Chem.*, 1942, 7, 556.
- (119) H. SCHWARZ et E. SCHLITTLER, *Helv. Chim. Acta*, 1951, 24, 629.

lesquels le cycle C pyridique est hydrogéné, présentent le spectre normal de l'indol.



Ces derniers auteurs employant alors l'hydrogénation au platine Adams en milieu alcalin (pH optimum : 10), réduisent également le cycle pyridique : mais il en va tout autrement lorsqu'on opère en milieu acide (acide acétique glacial).

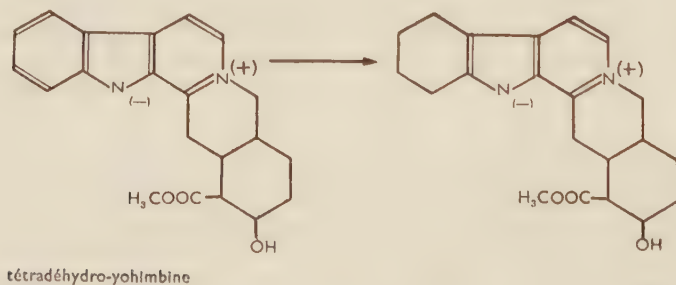
L'hydrogénation est souvent fort longue (parfois plusieurs jours); il apparaît cependant que l'on puisse sensiblement augmenter sa vitesse par addition de quelques gouttes d'acide sulfurique pur (méthode suivie par WITKOP (120, 121) pour la préparation de la décahydro-isoquinoléine et appliquée dans ce travail).

Des composés du type :



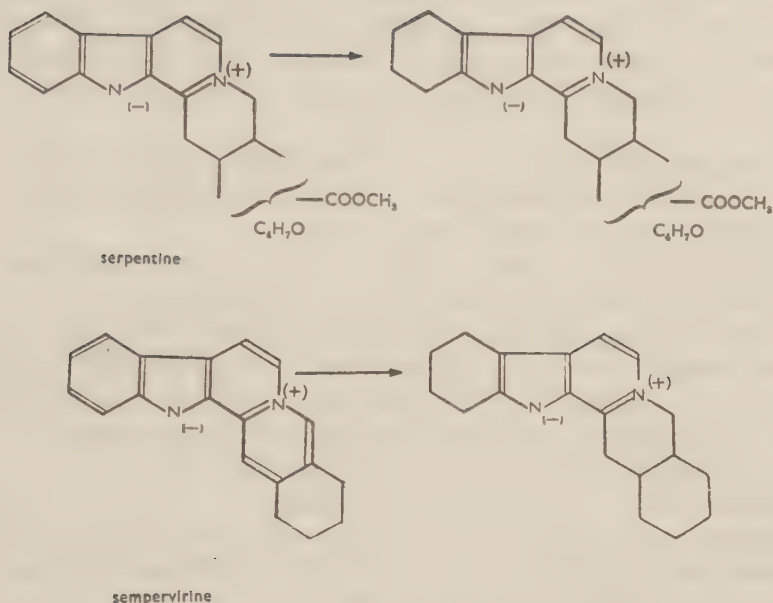
absorbent deux molécules d'hydrogène et les corps résultants ont des spectres différents de celui de l'indol. Ce qui permet de conclure que c'est le cycle benzénique qui s'hydrogène.

SCHLITTLER et SCHWARZ ont ainsi préparé la *tétrahydro-tétradéhydro-yohimbine*, la *tétrahydro-serpentine*, l'*octa-hydro-sempervirine*, composés dans lesquels l'hydrogénation porte à chaque fois (sauf pour la sempervirine) sur le cycle benzénique A, comme le prouve l'examen des spectres d'absorption qui ont perdu le caractère indolique.



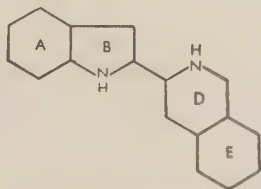
(120) B. WITKOP, *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, 70, 2617.

(121) K. KINDLER et D.Y. KWOK, *Ann.*, 1942, 554, 9.



Il semble, en ce qui nous intéresse, que, dans la série de la yobyrine, les mêmes faits se reproduisent et qu'on puisse affirmer que la tétrahydro-(Py)-yobyrine, la tétrahydro-(Bz)-yobyrine, la décahydro-(Bz)-yobyrine, et la tétra-décahydro-(Py)-(Bz)-yobyrine sont hydrogénées, la première dans le cycle C, la seconde dans le cycle A, la troisième dans les cycles A et E, et la quatrième dans les cycles A, C et E, ceci étant en accord avec leurs spectres respectifs.

CORPS COMPORTANT DU NOYAU YOHIMBIQUE LES CYCLES A, B, D, E



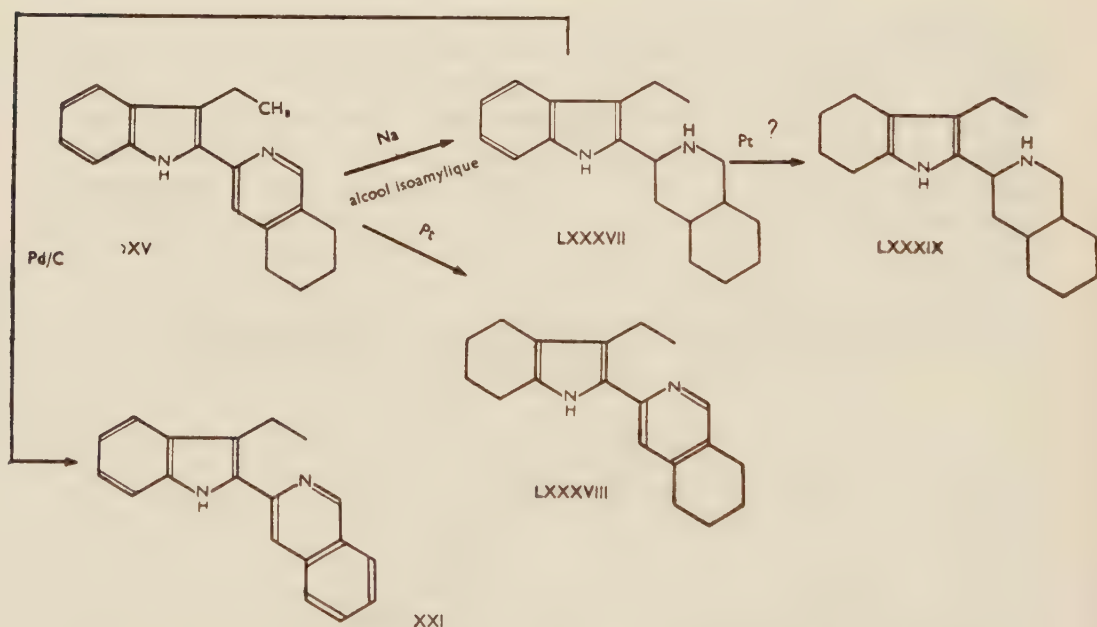
Reprenant dans cette série les travaux de WIBAUT, VAN GASTEL (38) sur l'hydrogénation de la tétrabyrine [xv], nous nous sommes demandé si le comportement de ce corps vis-à-vis de la réduction au sodium-alcool amylique d'une part, et de l'hydrogénation au platine Adams en phase acide d'autre part, était le même que dans la série de la yobyrine.

Nous avons préparé une HEXAHYDRO-(PY)-TÉTRABYRINE [LXXXVII] par hydrogénation au sodium de la tétrabyrine dans l'alcool iso-amylque, et avons pu l'isoler sous forme d'un chlorhydrate blanc (celui de la tétrabyrine est jaune) dont le spectre est typiquement indolique ainsi qu'il ressort du schéma ci-après.

Par déshydrogénation au charbon palladié de la base, qui est très difficilement cristallisable, on aboutit par aromatisation complète de la molécule, à l' α -isoquinoléyl- β -éthyl-indol [XXI]

Par hydrogénation au platine Adams en milieu acétique additionné d'une petite quantité d'acide acétique saturé d'acide chlorhydrique gazeux à 40°, ou en milieu acétique additionné de quelques gouttes d'acide sulfurique pur, à la température ordinaire, il y a fixation de deux molécules d'hydrogène et l'on obtient une TÉTRAHYDRO-TÉTRABYRINE dont le spectre et le caractère tertiaire de l'azote pyridique (non acétylable) permettent d'indiquer que l'hydrogénation a lieu aux dépens du cycle A benzénique.

Il apparaît donc que, dans cette série, comme dans celle de la yobyrine, l'hydrogénation sodium-alcool mène à une hexahydro-(Py)-tétrabyrine alors que la réduction au platine Adams dans l'acide acétique, conduise à une tétrahydro-(Bz)-tétrabyrine [LXXXVIII].



Dans les mêmes conditions expérimentales, nous avons essayé à partir de l'hexahydro-(Py)-tétrabyrine, d'hydrogéner au platine Adams le cycle A, afin d'obtenir une DÉCAHYDRO-(PY)-(BZ)-TÉTRABYRINE [LXXXIX], mais n'avons pu réussir dans cette entreprise.

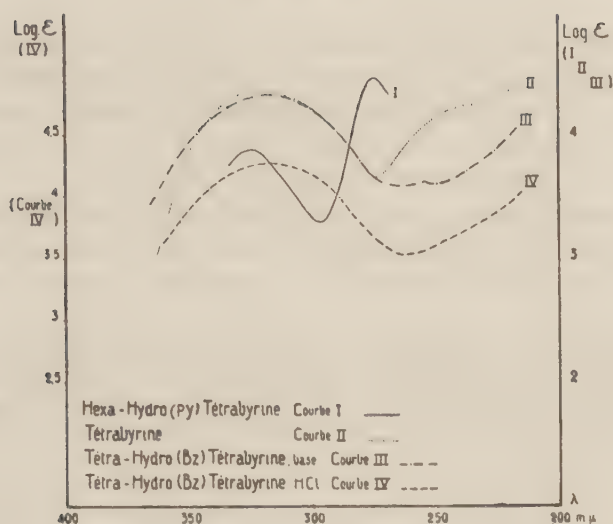


FIGURE 3.

Courbe I. — Hexahydro-(Py)-tétrabyrine — C % : 0,00256 (Ethanol) :

	Maximum	Minimum	Maximum
$\lambda : m\mu :$	225	245	275
$\log \varepsilon :$	4,47	3,31	3,89

Courbe II. — Tétrabyrine — C % : 0,000672 (Ethanol) :

	Minimum	Maximum
$\lambda : m\mu :$	273-274	321
$\log \varepsilon :$	3,67	4,36

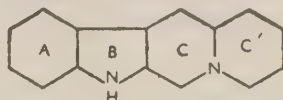
Courbe III. — Tétrahydro-(Bz)-tétrabyrine base — C % : 0,00064 (Ethanol) :

	Minimum	Maximum
$\lambda : m\mu :$	265	314-315
$\log \varepsilon :$	3,55	4,32

Courbe IV. — Tétrahydro-(Bz)-tétrabyrine, HCl — C % : 0,00075 (Ethanol) :

	Minimum	Maximum
$\lambda : m\mu :$	265	314-315
$\log \varepsilon :$	3,58	4,32

CORPS COMPORTANT DU NOYAU YOHIMBIQUE LES CYCLES A, B, C, C' ADDITIONNEL

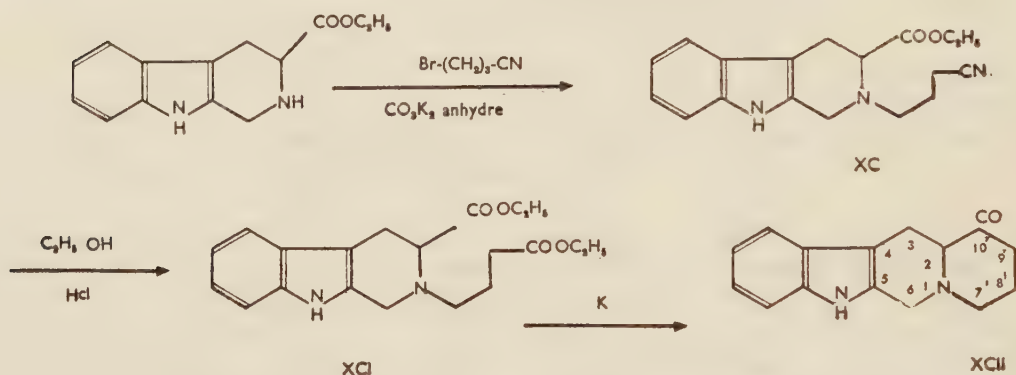


A côté de composés à allure strictement yohimbique, quant à l'enchaînement des cycles, nous avons étudié l'accrolement possible d'un cycle C' au noyau β -carboline, ce qui conduit à une juxtaposition indol-pyridocoline.

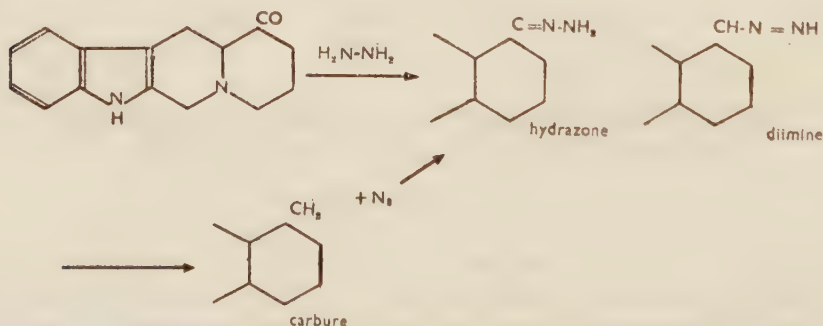
Partant du *carboxéthyl-5-tétrahydro-3-4-5-6-nor-harmane* comme matériau de base, on fait agir sur ce dernier, en présence de carbonate de potassium anhydre, le bromure de γ -cyano-propyle (122) préparé lui-même à partir du triméthylène dibromé-1-3 (123). On obtient ainsi le *N-(γ -cyano-propyle)-carboxéthyl-5-tétrahydro-3-4-5-6-nor-harmane* [XC].

On transforme la fonction nitrile de ce composé en carboxéthyle, par action du gaz chlorhydrique sec dans l'éthanol (stade imino-ester intermédiaire), ce qui mène au *N-(γ -carboxéthyl-propyle)-carboxéthyl-5-tétrahydro-3-4-5-6-nor-harmane* [XCI].

Finalement, par une cyclisation de DIECKMANN au potassium, nous avons pu obtenir l'INDOLO-4-5-HYDRO-PYRIDOCOLINONE-10' ou mieux nommée par analogie avec le degré d'hydrogénation, pyridine-pipéridine : INDOLO-4-5-PIPÉRIDOCOLINONE-10' [XCII].



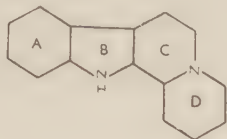
Sur une très petite quantité de cétone, nous avons procédé à une réduction du groupement carbonyle par la méthode de WOLFF-KISHNER (hydrazine-glycol-sodium) et avons obtenu un produit qui, microsublimé sous vide 0,1 mm de mercure, donne des cristaux blancs qui seraient le carbure correspondant : l'INDOLO-4-5-PIPÉRIDOCOLINE A, B, C, C'.



(122) C.G. DERICK et R.W. HESS, *J. Am. Chem. Soc.*, 1918, 40, 547.

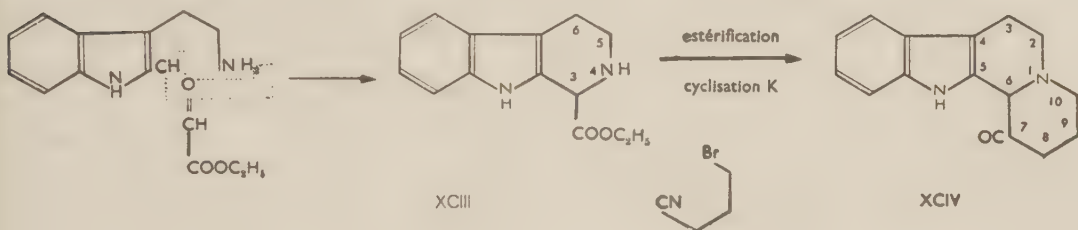
(123) *Org. Synth.*, traduction française, 1935, 184.

CORPS COMPORTANT DU NOYAU YOHIMBIQUE LES CYCLES A, B, C, D



Le moyen le plus simple pour aboutir à un corps comportant les quatre cycles A, B, C, D, nous semblait être celui par lequel nous faisons réagir sur la tryptamine, le glyoxylate d'éthyle (24, 25), espérant obtenir le *carboxéthyl-3-tétrahydro-3-4-5-6-nor-harmane* [XCII].

Puis par action du bromure de γ -cyano-propyle en présence de carbonate de potassium anhydre, estérification de sa fonction nitrile par l'éthanol, nous aurions pu aboutir au *carboxéthyl-3-tétrahydro-3-4-5-6-N-(carboxéthyl-propyle)-nor-harmane* qui par une cyclisation de DIECKMANN au potassium et traitement en milieu chlorhydrique concentré, nous aurait mené à l'INDOLO-4-5-HEXAHYDRO-2-3-7-8-9-10-PYRIDOCOLINONE-7 que l'on pourrait nommer avec avantage INDOLO-4-5-PIPÉRIDOCOLINONE-7 [XCIV].



Or, lors de l'action du glyoxylate d'éthyle sur la tryptamine, il se produit une décarboxylation du composé instable intermédiaire formé et l'on aboutit au *tétrahydro-nor-harmane* ainsi que le démontrent l'analyse, le spectre et le point de fusion mélangée avec le même corps obtenu par hydrogénation au sodium-alcool amylique du nor-harmane.

Aussi, abordant le problème du côté du cycle pyridique, nous avons oxydé l' α -picoline en acide picolique (126, 127), hydrogéné celui-ci par le sodium-éthanol (128), estérifié par l'éthanol (129) pour obtenir le *pipécolate d'éthyle*, sur lequel nous avons fait réagir le bromure de γ -cyano-propyle. La fonction

(124) W. TRAUBE, *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1907, 40, 4953.

(125) BAYER et C^e, D.R.P. 201.895 ; — C., 1908, 11, 1394.

(126) G.R. CLEMO et G.R. RAMAGE, *J. Chem. Soc.*, 1931, 437.

(127) *Org. Synth.*, 20, 79.

(128) F. MENDE, *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1896, 29, 2887.

(129) R. WILLSTATTER, *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1896, 29, 390.

nitrile est transformée en carboxéthyle par le gaz chlorhydrique sec dans l'éthanol et l'on cyclise au potassium le diester formé, de façon à obtenir la *pipéridocolinone-5* [XCV].

Ce composé a sa fonction cétone en bonne position pour permettre par une cyclisation de FISCHER à la phénylhydrazine le passage à l'INDOLO-4-5-PIPÉRIDOCOLINE [XCVI] dont le spectre est typiquement indolique (voir schéma ci-contre).

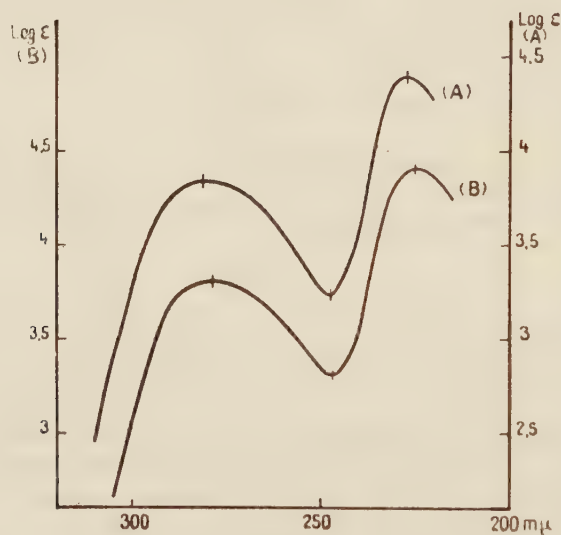
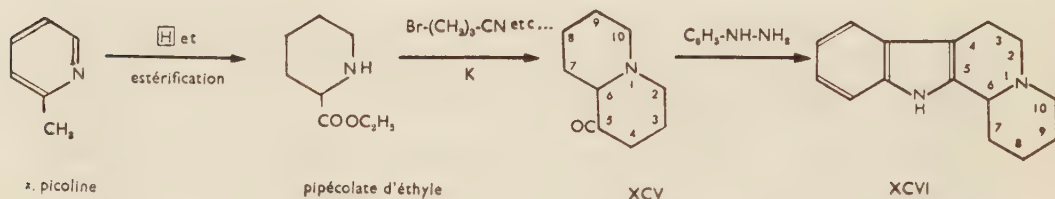


FIGURE 4.

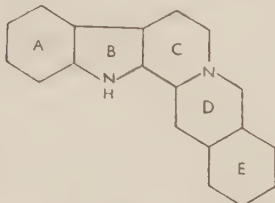
A. — *Indolo-hexahydro-pyridocoline* — C % : 0,00095 (Ethanol) :

	Maximum	Minimum	Maximum
λ : m μ :	227	247-248	281
log ϵ :	4,39	3,23	3,84

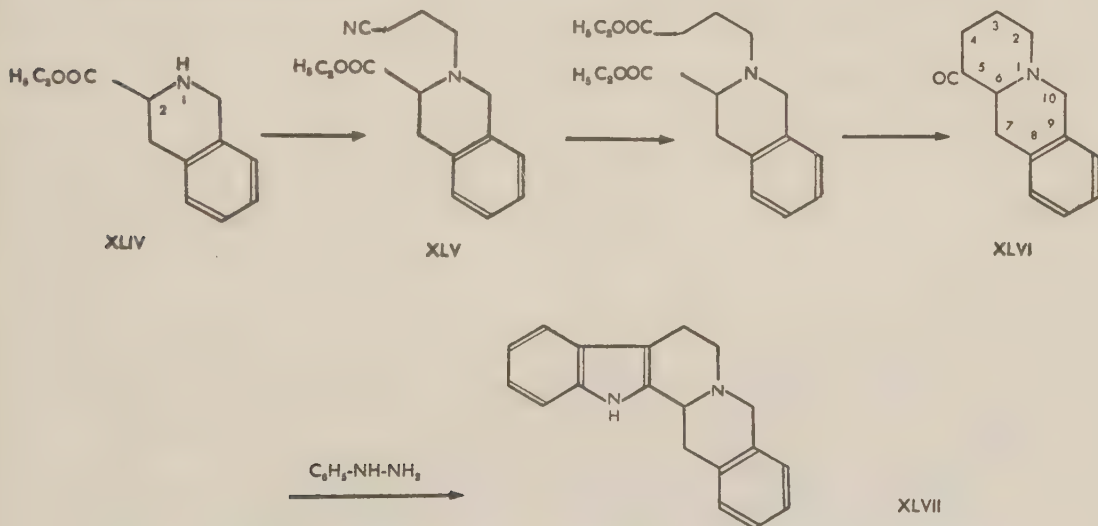
B. — *Tétrahydro-nor-harmane* — C % : 0,00064 (Ethanol) :

	Max.	Max.	Max.
λ : m μ :	225	246-247	279
log ϵ :	4,41	3,31	3,81

CORPS COMPORTANT DU NOYAU YOHIMBIQUE
LES CYCLES A, B, C, D, E

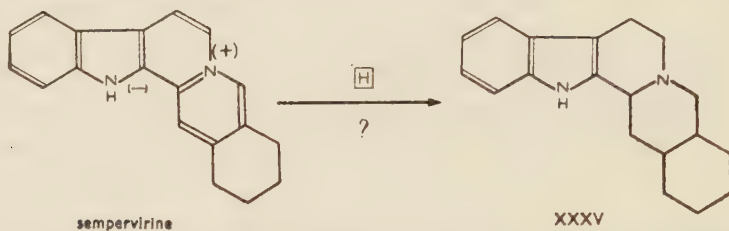


A côté de la cétone [XLVI], *benzo-8-9-hexahydro-2-3-4-5-7-10-pyridocolinone-5* — (obtenue à partir du carboxéthyl-2-tétrahydro-(Py)-isoquinoléine [XLIV] par action sur ce dernier du bromure de γ -cyano-propyle, estérification par l'éthanol de la fonction nitrile du carboxéthyl-2-N-(γ -cyano-propyle)-tétrahydro-(Py)-isoquinoléine [XLV] ainsi préparé, qui mène au carboxéthyl-2-N-(γ -carboxéthyl-propyle)-tétrahydro-(Py)-isoquinoléine et cyclisation de DIECKMANN du diester qui permet de passer à la cétone [XLVI] déjà préparée par CLEMO et SWAN (65) et que nous citerons uniquement pour mémoire car elle permet, par cyclisation de FISCHER à la phénylhydrazine, le passage à un composé de 5 cycles dont le cycle E est aromatisé [XLVII]) —, nous nous sommes efforcé de construire des dérivés pentacycliques dont le cycle E serait entièrement hydrogéné.

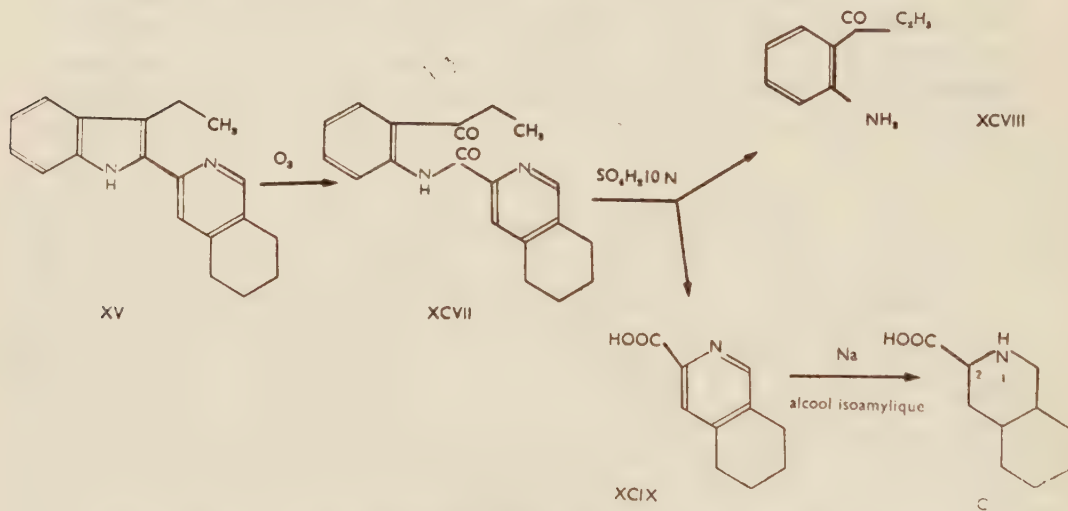


La *serpervirine*, alcaloïde à azote quaternaire du *Gelsemium sempervirens*, dont les cycles C et D sont aromatisés, présentait théoriquement une structure, offrant la possibilité par hydrogénation au sodium-alcool amylique, de mener à un composé du type YOHIMBANE [XXXV]. Mais la réaction alcaline du milieu hydrogénant paraît gêner considérablement la réaction, et la puri-

fication par les picrates des composés mal définis obtenus, ne nous a pas donné de résultats intéressants.



Nous avons alors tenté de mener la synthèse du yohimbane, selon la méthode précédemment employée pour aboutir à l'indolo-4-5 pipéridocoline [xcvi]. Pour ceci, nous ozonisons la *tétrabyrine* [xv] selon la technique de SCHOLZ (40) puis KARRER (130), obtenons avec un rendement de 94 % la *cétone-amide* [xcvii] que l'on soumet à l'hydrolyse acide par SO_3H_2 10 N. Sa molécule est décomposée en *ortho-amino-propio-phénone* [xcviii] et acide *tétrahydro-(Bz)-isoquinoléine-carboxylique* [xcix] qui constitue notre matière première et que l'on obtient avec un rendement de 97 %.



Nous avons ensuite procédé à l'hydrogénation de cet acide. A la pression ordinaire, dans l'acide acétique glacial, le platine Adams, n'a pas permis l'hydrogénation du cycle pyridique, l'acide [xcix] restant inchangé.

Nous avons réussi en employant le sodium-alcool amylique, et avons pu faire cristalliser le sel de sodium de l'acide *décahydro-isoquinoléine-carboxylique-2* [c] dont le spectre est transparent aux rayons ultra-violets, contrairement à celui de l'acide *tétrahydro-(Bz)-isoquinoléine-carboxylique-2*, qui présente deux maximum et un minimum entre 200 et 300 m/ μ .

(130) P. KARRER et P. ENSLIN, *Helv. chim. Acta*, 1949, 32, 1390.

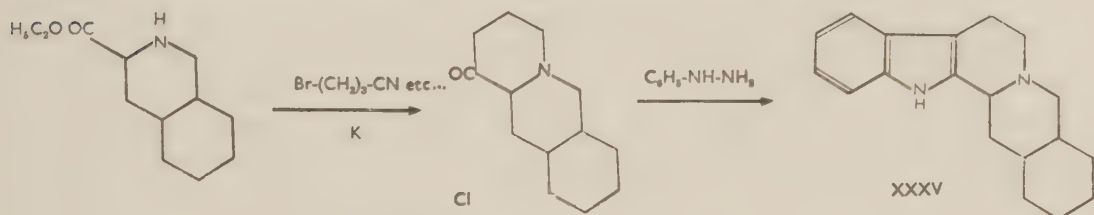
Nous n'avons pu cependant isoler l'acide lui-même, deux méthodes essayées dans ce but nous ayant mené au même résultat.

— *Première méthode* : la solution aqueuse du sel de sodium est ajustée à pH 3,8 par l'acide chlorhydrique dilué. Après évaporation à sec, on reprend par l'éthanol absolu, distillé à sec et sublime sous haut vide le résidu : on obtient ainsi un cristallisé moiré de P.F. : 290°-295°.

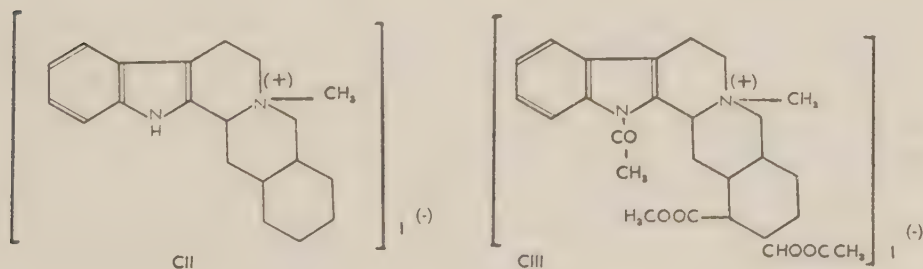
— *Deuxième méthode* : la solution aqueuse du sel de sodium de l'acide est précipitée par l'acétate de cuivre ; on décompose le sel de cuivre bleu profond formé, par l'hydrogène sulfuré, et l'on évapore la solution aqueuse filtrée : on obtient des cristaux moirés de P.F. : 290°-295°.

Ce corps dont le spectre est transparent ne correspond pas à l'acide, mais plutôt à une céto-pipérazine de ce dernier, l'acide lui-même étant instable. Par décomposition de ce produit par la poudre de cuivre à chaud, on obtient une huile odorante dont le picrate après recristallisation, fond à 143° [P.F. identique au mélange de cis- et trans-picrate de décahydro-isoquinoléine obtenu par Witkop (120)].

Nous avons alors estérifié directement le sel de sodium de l'acide décahydro-isoquinoléine-carboxylique, fait réagir sur l'ester le bromure de γ -cyano-propyle (vues les petites quantités engagées, nous n'avons pu à chaque opération purifier les produits obtenus) ; nous avons transformé la fonction nitrile en carboxéthyle, cyclisé au potassium le diester, et sur la cétone [CI] fait agir la phénylhydrazine de façon à amener le noyau indol, mais n'avons pu faire cristalliser le composé à cinq cycles que l'on aurait dû obtenir.



Finalement, 3 iodométhylates à cinq cycles ont été préparés : celui de desoxy-corynanthol [CII], de diacétyl-corynanthine et de diacétyl-yohimbine de mêmes formules brutes [CIII].

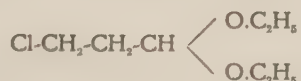


QUATRIEME PARTIE

PARTIE EXPERIMENTALE

SYNTHÈSE DU CHLORHYDRATE DE TRYPTAMINE

PRÉPARATION DU β -CHLORO-PROPIONALDÉHYDE-DIÉTHYLACÉTAL.



Dans un ballon de 3 litres à fond rond, dont le bouchon est percé de deux trous, l'un pour un agitateur mécanique, l'autre pour un tube d'arrivée, on introduit 200 g d'éthanol absolu. On plonge le ballon dans un bain de glace et de sel et l'on sature de gaz chlorhydrique sec. La saturation atteinte, on débranche le tube d'arrivée et on le met en communication avec le tube d'une ampoule à brome contenant 112 g (2 mol) d'acroléine fraîchement redistillée (P.E. : 52°5). Cette ampoule baigne dans un récipient contenant de la glace et se trouve reliée au tube d'arrivée du ballon par un tube en caoutchouc par lequel passera l'acroléine, son débit étant réglable par une pince de MOHR.

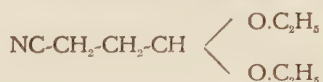
On verse ainsi l'acroléine goutte à goutte en agitant mécaniquement et ceci à 0°. Le débit est environ d'une goutte à la seconde, l'opération demande une heure à une heure et demie. Il se forme deux couches. On décante dans une ampoule et soutire la couche acétalique inférieure. On neutralise l'acidité par le bicarbonate de sodium. On a soin d'ajouter un excès de bicarbonate, car le lavage ultérieur en phase acidulée aurait pour effet d'hydrolyser l'acétal. On filtre rapidement en exprimant le chlorure de sodium formé et l'excès de bicarbonate, et on lave deux fois avec 50 cm³ d'eau glacée en n'agitant pas, l'agitation donnant une émulsion stable.

On sèche alors l'acétal sur carbonate de potassium anhydre (calciné deux heures à 200°) : 10 grammes, en le laissant à la glacière cinq heures. On filtre et distille sous pression réduite : P.E. : 59-62° sous 8 mm (on peut pratiquement recueillir et transformer en nitrile ce qui passe, sous cette pression entre 53° et 63°). On obtient un liquide incolore d'odeur rhumée (rendement 39,5 %).

Note. — Lorsqu'on opère sur de plus grandes quantités (trois fois plus par exemple), il peut se faire qu'il n'y ait pas séparation en deux couches. On neutralise alors le tout par le bicarbonate de sodium. On essore, lave avec deux fois 50 cm³ d'eau. La couche inférieure qui se forme est de l'eau. La couche supérieure est séchée sur carbonate de potassium calciné.

On filtre, distille l'alcool sous léger vide à la trompe à eau, puis l'acétal à la trompe à palettes. Il est nécessaire de distiller sous un vide poussé et de disposer d'un piège à acide carbonique. Sans ces précautions, l'acétal passe dans la trompe.

PRÉPARATION DU β -CYANO-PROPIONALDÉHYDE-DIÉTHYLACÉTAL.



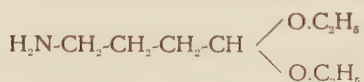
Dans un autoclave émaillé ou en cuivre, à bain d'huile, on verse 60 g de chloracétal dissouts dans 600 cm³ de méthanol rectifié. On ajoute une solution homogène de 20 g de cyanure de sodium, et 1 g d'iodure de potassium dans 50 cm³ d'eau. On chauffe quatre heures à 120°, ce qui correspond à une pression de 5-6 atmosphères.

On siphonne après refroidissement dans un ballon de 2 litres. S'il y a quelques cristaux dans le fond de l'autoclave, on lave celui-ci avec quelques cm³ d'eau et l'on obtient une solution limpide légèrement colorée en brun.

On distille le méthanol au B.M. On épuise à l'éther, on sèche l'extractum sur sulfate de sodium anhydre. On distille le solvant et fractionne avec précautions sous vide l'huile résiduelle (P.E. : 106-107° sous 17 mm).

On obtient un liquide incolore d'odeur légèrement savonneuse et eupnéique (rendement : 40,6 %).

PRÉPARATION DU γ -AMINO-BUTYRALDÉHYDE-DIÉTHYLACÉTAL.



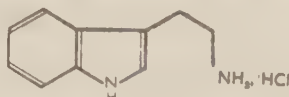
Dans un ballon de 250 cm³ avec réfrigérant à reflux et tube à chlorure de calcium, on introduit 8 g de cyano-propionacétal et 100 cm³ d'éthanol absolu. On ajoute par petites fractions à l'ébullition de l'éthanol et en agitant, 6 g de sodium. La réaction terminée, on verse dans un ballon d'un litre et ajoute 200 cm³ d'eau, on chasse l'éthanol au B.M. (on recueille un liquide d'odeur légèrement ammoniacale). On ajoute à la solution aqueuse résiduelle 12 g environ de carbonate de potassium. On extrait à l'éther, sèche l'extractum sur sulfate de sodium anhydre ; on distille le solvant et fractionne le résidu sous vide au bain d'huile.

Température du bain d'huile	P.E.	Pression
150°-180°	93°-95°	17-18 mm
125°-170°	89°-91°	9-10 mm

On obtient l'amine sous forme d'un liquide incolore d'odeur aromatique caractéristique.

Note. — Il est important d'hydrogéner immédiatement le nitrile en amine ; le rendement s'élève sur le nitrile fraîchement distillé à 69,1 % et s'abaisse progressivement sur celui-ci âgé de plusieurs jours (sept jours = 52,8 %).

PRÉPARATION DU CHLORHYDRATE DE TRYPTAMINE.



Dans un petit ballon de 250 cm³ à large col, on introduit 4 g de γ -amino-butyraldéhyde-diéthylacétal, 2,6 g de phénylhydrazine fraîchement rectifiée sous vide (P.E. : 124-125° sous 17 mm) et 3,6 g de chlorure de zinc anhydre. On chauffe au bain d'huile progressivement jusqu'à 180°, température qu'on maintient durant trois heures. A 100°, l'odeur d'amine est nette, on bouche le ballon par un bouchon percé d'un tube de verre de 40 cm formant reflux. A 120°, il s'établit un dégagement gazeux et l'hydrazone se forme en même temps que se produit un rosissement.

A ce moment, on débouche et l'eau tend à se dégager. On élève peu à peu la température à 170°. La cyclisation a lieu, un important dégagement gazeux se manifeste et il se produit un noircissement de la masse en réaction, en même temps que se développe une odeur d'ammoniac. Puis le dégagement gazeux cesse et il s'établit à 180° un départ continu très doux de petites bulles. L'odeur d'amine a disparu. On continue à chauffer trois heures révolues. Après refroidissement, on dissout au B.M. dans 50 cm³ d'acide acétique aqueux 1/5. Il reste un résidu résineux insoluble. La solution acétique est épuisée à l'éther qui élimine la phénylhydrazine en excès.

On précipite ensuite le zinc par l'hydrogène sulfuré, filtre, lave le sulfure à l'eau et l'on obtient finalement une solution limpide jaune rouge.

On concentre sous pression réduite jusqu'à début de cristallisation et l'on obtient après séjour à la glacière, de beaux cristaux en aiguilles qu'on essore et sèche (P.F. : 246°).

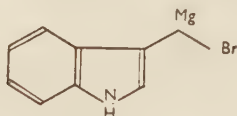
Les eaux-mères sont concentrées à leur tour et abandonnent encore du chlorhydrate de tryptamine (rendement : 55,3 %).

Note. — La réaction de cyclisation semble fortement exothermique. On a donc intérêt à augmenter doucement la température, de façon à décomposer progressivement l'hydrazone.

De plus, on a aussi avantage à ne pas augmenter considérablement les masses en réaction (il vaut mieux mener plusieurs opérations de front) qui dégagent plus de chaleur et poussent alors la décomposition jusqu'au stade indolique, qu'on reconnaît à son odeur et à son insolubilité résineuse en phase acétique.

— A côté de la synthèse ci-dessus, employée pour la préparation de la tryptamine, nous citerons la méthode dans laquelle l'indol sert de matière première par l'intermédiaire de son magnésien à l'oxyde d'éthylène, mais qui donne de si mauvais rendements que nous l'avons abandonnée au profit de la technique d'EWINS.

I. — PREPARATION DU MAGNESIEN



Dans un petit ballon, on introduit 2,7 g de magnésium finement coupé (1/10 M + un excès de 1/10). On ajoute un cristal d'iode, on chauffe le ballon à feu nu jusqu'à émission de vapeurs violettes qui activent le magnésium. On pèse d'un autre côté 12 g de bromure d'éthyle (1/10 M + un excès de 1/10) qu'on recouvre de 20 cm³ d'éther anhydre.

Finalement, on pèse 11,7 g d'indol (1/10 M) qu'on dissout dans 10 cm³ d'éther anhydre.

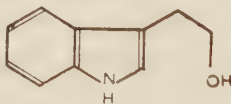
Dans le ballon contenant le magnésium, on introduit alors 1/3 de la solution de bromure d'éthyle et on réactive par quelques gouttes d'iodure de méthyle.

On porte à l'ébullition de l'éther et l'on agite mécaniquement si nécessaire. Si l'éther distille par le tube d'adduction, on refroidit sous un courant d'eau. On ajoute ainsi le deuxième tiers, puis le troisième tiers de solution de bromure d'alcoyle jusqu'à disparition presque complète de la tournure de magnésium.

On verse alors le magnésien, que l'on décante ainsi du magnésium restant, goutte à goutte dans la solution étherée d'indol.

La réaction est violente, on refroidit, on ajoute 10 cm³ d'éther anhydre ; il se sépare deux couches : la couche supérieure est étherée, la couche inférieure est constituée par le magnésien de l'indol (verdâtre).

II. — PREPARATION DU TRYPTOPHOL



On prépare une solution d'oxyde d'éthylène, préalablement séché sur une colonne de potasse, légèrement supérieure 1/10 M, soit environ 5 g dans 30 cm³ de benzène anhydre.

On refroidit dans la glace le ballon contenant le bromure de magnésyl-indol et on y verse avec précaution la solution benzénique d'oxyde d'éthylène. Un précipité blanc apparaît, la température s'élève aux environs de 15°. On refroidit avant chaque nouvelle addition, et l'on obtient finalement un précipité blanc verdâtre granuleux adhérent aux parois du ballon.

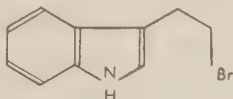
On abandonne une heure à la température du laboratoire en agitant de temps en temps. On distille l'éther, puis chauffe au bain-marie à l'ébullition à reflux pendant six heures.

On laisse refroidir, ajoute de l'éther, des petits morceaux de glace, on agite, fait passer un courant de gaz carbonique et dilue avec de l'eau. La couche inférieure s'éclaircit (CO²HMg soluble) et tout se dissout finalement.

On épuise à l'éther, lave celui-ci et sèche sur sulfate de sodium anhydre. Le solvant est distillé dans un ballon taré et l'on obtient 18 g d'une huile brune sirupeuse. On épuise cette huile environ 10 fois par 10 cm³ d'éther de pétrole à l'ébullition (le tryptophol y est pratiquement insoluble, l'indol résiduel s'y dissolvant avec facilité).

On décante et sèche sous vide le tryptophol ainsi approprié. La cristallisation de ce composé étant très délicate, on ne poussera pas plus avant sa purification, et on le bromurer directement.

III. — PREPARATION DU BROMURE DE TRYPTOPHOL



On dissout 13 g de tryptophol dans 600 cm³ d'éther anhydre et l'on refroidit dans la glace le flacon qui contient cette solution. On le bouche par un tube à chlorure de calcium.

D'autre part, on pèse 6,50 g de tribromure de phosphore qu'on dissout dans 50 cm³ d'éther anhydre. Cette solution est versée dans une ampoule à brome et on la fait couler goutte à goutte dans celle de tryptophol. Un précipité apparaît immédiatement puis la solution se colore en rouge léger et il se dépose une fraction résineuse sur la partie supérieure du flacon.

On abandonne une demi-heure en agitant de temps en temps.

On entraîne l'éther et le précipité dans un Erlenmeyer pour le séparer du produit résineux.

La solution étherée est filtrée sur Schott g₃, et le précipité retenu est lavé plusieurs fois à l'éther anhydre et essoré. Les solutions étherées sont lavées à l'eau bicarbonatée pour éliminer l'acidité, puis à l'eau distillée.

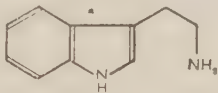
On sèche sur sulfate de sodium anhydre et distille le solvant. On obtient une huile légèrement jaune qui cristallise en fines houppes. On pèse : 7 g. P.F. 85° (Rendement 38,8 % par rapport au tryptophol).

Après recristallisation dans le méthanol dilué le P.F. est de 96°-97°.

Analyse : C₁₀H₁₀NBr :

Trouvé Br % : 35,45 — Calculé Br % : 35,7.

IV. — TRYPTAMINE



5 g de bromure de tryptophol P.F. : 95°-97° sont pulvérisés et introduits dans un ballon de 250 cm³ ; on ajoute 35 cm³ d'ammoniaque à 25 % (d = 0,9). On agite mécaniquement. Au bout d'une heure, on ajoute à nouveau 10 cm³ d'ammoniaque à 25 % et l'on poursuit l'agitation pendant huit heures. Au bout de trois à quatre heures, le bromure qui était pulvérulent, s'agglomère en une masse solide au fond du ballon. Après repos d'une nuit, on reprend par l'éther. La solution étherée jaune est lavée à l'eau pour éliminer l'ammoniaque. (La phase aqueuse après acidification nitrique, précipite par le nitrate d'argent, ce précipité étant soluble dans un excès d'ammoniaque, ce qui indique la présence de bromure.)

La phase étherée est épuisée par une solution chlorhydrique (5 cm³ HCl dans 25 cm³ OH₂) puis par trois fois 30 cm³ d'eau. Un abondant précipité résineux indolique apparaît qui reste en phase étherée.

On décolore la solution aqueuse au noir animal et on en chasse l'éther. Après filtration, on obtient une solution brun rouge qui traitée par l'acide picrique donne un précipité brun, de picrate de tryptamine impur de P.F. immédiate : 230°-235° (le picrate de tryptamine pur fond à 242°-243°).

Le rendement est inintéressant, la plus grande partie du bromure se résinifiant, lors de la transformation en tryptamine et donnant vraisemblablement des polymères de l'indol.

— Avant d'en terminer avec le chapitre de la tryptamine, nous citerons finalement, qu'en appliquant le procédé japonais de SANKYO et C°, en vue de l'obtention de l'indol β -acéto-nitrile, nous avons produit avec une facilité remarquable, directement à partir de l'indol, par simple cyano-méthylation, l'hétéroauxine ou acide β -indol-acétique.

CYANO-METHYLATION DE L'INDOL

Dans un petit autoclave à balancement, on introduit 12 g d'indol, 10,5 g de formol à 30 %, 6,8 g de cyanure de potassium, 38 cm³ d'éthanol 96°, 1,5 g d'acétate de potassium et 1,8 g d'alumine. On chauffe 4 heures environ, sous 10 kg de pression. On distille l'alcool, on lave l'autoclave à l'eau chaude que l'on joint à la suspension. On neutralise à pH = 7 par l'acide acétique. Il se sépare deux couches, l'inférieure étant huileuse. Par entraînement à la vapeur d'eau, on récupère une partie de l'indol (1,50 g). On extrait au benzène, sèche sur sulfate de sodium anhydre l'extractum, distille le solvant, et l'on obtient une huile (5,5 g) qui cristallise en partie au bout de quelques heures (résines indoliques et petite quantité d'indol).

Les eaux-mères aqueuses, après l'extraction benzénique ci-dessus sont traitées au noir animal, filtrées et acidifiées franchement par l'acide chlorhydrique. On obtient un précipité qui essoré et séché, pèse 6 g, P.F. 148°, avec odeur de scatol. (Rendement en acide indol-acétique : 33,5 % sans tenir compte de l'indol récupéré).

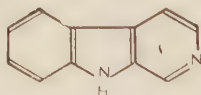
On fait recristalliser le produit gris-vert ainsi obtenu dans le chloroforme, dans lequel sa solubilité est faible. On obtient de beaux cristaux légèrement jaunes, d'apparence micacée, P.F. : 150°-152°.

Après trois recristallisations et décoloration au noir animal dans le chloroforme, le P.F. est de 159°-160°.

Micro-sublimation sous vide : 0,01 mm de mercure

Elle commence à 125°. On opère à 145° et l'on obtient de beaux cristaux blancs, qui par une dernière recristallisation dans le chloroforme, fondent à 162°-163° et ne présentent aucun abaissement du point de fusion par mélange avec l'acide β -indol-acétique.

SYNTHÈSE DU NOR-HARMANE



2 g de d-1-tryptophane sont dissous à chaud dans 10 cm³ de SO₄H₂N et 120 cm³ d'eau. Après refroidissement, on ajoute 12 cm³ de solution de formol du Codex. Au bout de quelques minutes, apparaît un abondant précipité du sulfate de l'acide nor-harmane-tétrahydro-carboxylique. Après repos de deux heures, on ajoute de l'ammoniaque jusqu'à réaction alcaline, de façon à faire

l'acide lui-même sous forme de son sel d'ammonium. On laisse en repos une nuit, on chasse l'excès d'ammoniaque ; on porte à l'ébullition 1.300 cm³ d'eau auxquels on ajoute la solution ci-dessus. L'ébullition étant maintenue, on y verse le mélange de 150 cm³ d'une solution aqueuse de bichromate de potassium à 10 % et de 35 cm³ d'acide acétique.

On vérifie que la réaction est acide, et l'on maintient deux minutes l'ébullition, laps de temps pendant lequel on remarque un dégagement gazeux, cependant qu'un trouble apparaît.

Après refroidissement, on ajoute une quantité suffisante d'hydrosulfite de sodium, pour réduire l'excès de bichromate ; la solution prend une couleur bleu violet. On alcalinise avec précautions par du carbonate de sodium technique, et l'on extrait à l'éther. L'extractum éthéré est lavé à l'eau pour éliminer SO₂ et séché sur sulfate de sodium anhydre. On distille le solvant et obtient des cristaux jaunâtres.

Après recristallisation dans le méthanol, on essore 0,38 g de cristaux en houppes blanches (P.F. : 199-200°).

Les eaux-mères additionnées de quelques gouttes d'eau, abandonnent à la glacière 0,30 g de produit (rendement : 42,5 %). En partant de 10 g *l-tryptophane*, on obtient 5,05 g de *nor-harmane* (rendement : 61,5 %).

Le rendement obtenu en isolant l'acide *nor-harmane-tétrahydro-carboxylique* et en le décarboxylant et déshydrogénant ultérieurement est inférieur.

Microsublimation sous vide 0,01 mm mercure :

Elle débute à 95° ; on opère à 110-115°. On obtient ainsi de superbes cristaux qui, au microscope, apparaissent en rosaces d'aiguilles.

IODOMÉTHYLATE DE NOR-HARMANE.

A 0,10 g de *nor-harmane* dissous dans 5 cm³ d'éthanol absolu, on ajoute 0,50 g d'iodure de méthyle rectifié. On abandonne à la température du laboratoire. Au bout de six jours, il s'est formé des cristaux en longues aiguilles, qu'on essore ; on obtient 0,04 g de cristaux jaune citron pâle. Par concentration, les eaux-mères abandonnent encore 0,08 g d'iodométhylate. (P.F. = fusion pâteuse et décomposition : 210° ; fusion immédiate : 235-237°) ; (rendement : 66,6 %).

SYNTHÈSE DU TÉTRAHYDRO-3-4-5-6-NOR-HARMANE

2 g de *nor-harmane* sont dissous dans 200 cm³ d'alcool isoamylique rectifié (P.E. : 130°) en un petit ballon à réfrigérant rodé. On ajoute par petites fractions à l'ébullition à reflux : 12 g de sodium. Après refroidissement, on verse rapidement dans 140 cm³ d'acide chlorhydrique 1/2 ; on agite, il se forme deux couches : la couche supérieure, constituée par l'alcool amylique, la couche

inférieure, aqueuse, tenant en suspension un précipité blanc du chlorhydrate du composé tétrahydrogéné.

Dans une ampoule à décantation, on soutire la couche inférieure. On ajoute de l'éther à la couche amylique qui fait précipiter une partie du chlorhydrate restée en solution et l'on épuise plusieurs fois avec 25 cm³ d'eau jusqu'à ce que le réactif de MEYER ne donne plus de trouble.

Les solutions aqueuses réunies sont lavées à l'éther de pétrole puis à l'éther, pour éliminer l'alcool isoamylique ; on alcalinise par OH NH₄, puis par le carbonate de sodium technique ; on extrait à l'éther, lave celui-ci à l'eau, sèche sur sulfate de sodium anhydre, et distille le solvant. On obtient des cristaux jaunes que l'on fait recristalliser dans l'éthanol : 1,56 g (P.F. : 208° — rendement : 76,4 %).

Microsublimation sous vide 0,01 mm mercure :

Elle débute aux environs de 100°. On opère à 150° et l'on recueille de magnifiques cristaux prismatiques incolores (P.F. : 209°).

SYNTHÈSE DE L'HARMANE

2 g de d-1-tryptophane sont dissous dans 15 cm³ SO₄H₂N ; on filtre et lave avec 1 cm³ SO₄H₂N ; on ajoute 5 cm³ d'éthanal rectifié. On chauffe une demi-heure à 40° à reflux, puis une heure et demie au bain-marie à l'ébullition à reflux. Après refroidissement, on ajoute à nouveau 3 cm³ d'éthanal rectifié et l'on chauffe encore une heure et demie au bain-marie à l'ébullition à reflux.

On alcalinise par l'ammoniaque et opère d'une façon identique à la préparation du nor-harmame ci-dessus. Les extraits étherés obtenus après la décarboxylation et déshydrogénation de l'acide au bichromate de potassium, réduction de l'excès de bichromate et alcalinisation sont distillés jusqu'au début de cristallisation ; on obtient de magnifiques houppes jaunes par évaporation spontanée du culot étheré.

On reprend par quelques cm³ d'éthanol absolu, filtre, concentre, et après séjour à la glacière, on récolte des cristaux incolores (P.F. : 235-236°).

Après concentration des eaux-mères, on a en tout 1,36 g d'harmame (rendement : 77,27 %).

Microsublimation sous vide 0,01 mm mercure :

Elle débute à 98°, on opère à 110-115°. Les cristaux sublimés affectent au microscope la forme de micro-cubes.

IODOMÉTHYLATE D'HARMANE.

A 0,10 g d'harmame dissous dans 5 cm³ d'éthanol absolu, on ajoute 0,60 g d'iodure de méthyle rectifié. On abandonne plusieurs jours à la température

du laboratoire ; au bout de deux jours, il se forme des cristaux jaune paille pâle. On essore le sixième jour et l'on obtient 0,10 g d'iodométhylate. Les eaux-mères concentrées abandonnent 0,03 g de produit (P.F. = décomposition et noircissement : 230° ; fusion pâteuse : 260° ; instantanée : 276-277°).

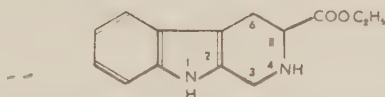
Par recristallisation dans l'éthanol absolu, le P.F. est de 275° (rendement : 76,4 %).

Analyse :

$C_{12}H_{10}N_2$, ICH_3 .

Calculé I % : 39,15 — Trouvé I % : 38,9.

SYNTHÈSE DU CARBOXÉTHYL-5-TÉTRAHYDRO-3-4-5-6-NOR-HARMANE



L'acide nor-harmane-tétrahydro-carboxylique a été ici préparé à partir du l-tryptophane dont on a dissous 3 g dans 15 cm³ de SO_4H_2N et 48 cm³ d'eau. On ajoute à cette solution 15 cm³ de solution de formol du Codex. La réaction est amorcée par le frottement d'un agitateur sur la paroi de verre du flacon et il apparaît un abondant précipité du sulfate de l'acide. Après un repos d'une heure et demie, on fait l'acide lui-même sous forme de son sel d'ammonium en ajoutant un léger excès d' $OH NH_4$.

On laisse reposer deux jours, on essore le précipité puis le dissout dans l'alcool à 50° additionné d'une quantité suffisante d' $OH NH_4$. On filtre, chasse l'ammoniac et l'alcool par ébullition, l'acide nor-harmane-tétrahydro-carboxylique cristallise. Après essorage et séchage, on obtient 2,22 g d'acide incolore (rendement : 70 %).

ESTER ÉTHYLIQUE.

Dans un petit ballon à réfrigérant rodé, on introduit 1 g d'acide nor-harmane-tétrahydro-carboxylique qu'on dissout en partie dans 50 cm³ d'éthanol absolu. On sature à froid de gaz chlorhydrique sec ; le mélange s'échauffe et il faut encore introduire 50 cm³ d'éthanol absolu pour que tout l'acide passe en solution qui prend une teinte jaune. On porte à l'ébullition à reflux trois heures en saturant à nouveau de temps en temps de gaz chlorhydrique sec. Le liquide est devenu légèrement brun et trouble. On distille l'alcool au bain-marie sous vide. L'ester se dépose sous forme de chlorhydrate non cristallisé. On dissout dans quelques cm³ d' OH_2 et l'on alcalinise par du carbonate de sodium technique.

Lorsqu'on passe en milieu alcalin, un précipité abondant apparaît. On extrait à l'éther (la solution étherée est fluorescente en bleu aux rayons ultra-violets), lave à l'eau l'extractum, sèche sur carbonate de potassium fraîchement calciné à 200°, et l'on distille le solvant dans un ballon taré. On obtient un résidu blanc : 0,95 g (rendement : 86,3 %), qu'on dissout dans le minimum d'éthanol absolu, et l'on abandonne à la glacière. Il ne se fait pas de cristallisation. Celle-ci a lieu par dilution aqueuse de la solution éthanolique. On obtient ainsi des cristaux légèrement jaunes de P.F. = fusion pâteuse : 105-107° ; fusion immédiate : 115-117°.

Après deux recristallisations dans le benzène, l'ester est obtenu sous forme d'aiguilles parfaitement incolores (P.F. : 128-130°).

Analyse :



Calculé N % : 11,47 — Trouvé N % : 11,5-11,3.

PICRATE DE L'ESTER.

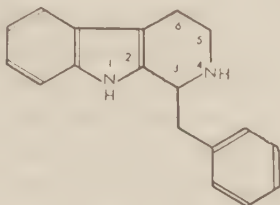
On ajoute une solution aqueuse d'acide picrique à la solution aqueuse du chlorhydrate de l'ester. Par recristallisation dans l'éthanol dilué, le picrate se présente comme un produit orange microcristallin (P.F. : 172-174°).

Analyse :



Calculés C % : 50,74 ; H % : 4,04 ; N % : 14,80 — Trouvés C % : 51 ;
H % : 4,0 ; N % : 14,4.

BENZYL-3-TÉTRAHYDRO-3-4-5-6-NOR-HARMANE

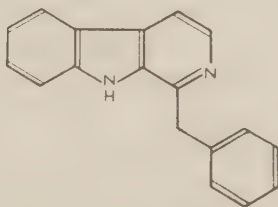


0,157 g de chlorhydrate de tryptamine sont dissous dans 4 cm³ d'OH₂. On ajoute 4 cm³ de solution tampon de phosphates pH = 6,2, puis 0,240 g d'aldéhyde phénylacétique rectifié. On agite énergiquement et l'on porte au thermostat à 25°. Après quarante-huit heures, on lave à l'éther pour éliminer l'aldéhyde en excès, on alcalinise par l'ammoniaque et épuise à l'éther. L'extrait étheré, séché, est distillé à sec. On obtient 0,13 g d'une huile solide, qu'on dissout dans 2 cm³ d'éthanol absolu et dans lequel on fait passer un courant de gaz chlorhydrique sec. Il se fait un précipité cristallin qu'on essore et lave avec 2 cm³ d'éthanol absolu ; on sèche et pèse les cristaux blancs obtenus : 0,072 g (P.F. : 278° — rendement : 31,3 %).

Microsublimation sous vide 0,01 mm mercure :

On opère à 138° ; les cristaux apparaissent au microscope sous forme de rosaces de petites aiguilles.

BENZYL-NOR-HARMANE OU NOR-YOBYRINE (131)



2 g de d-1-tryptophane sont dissous à douce température dans 15 cm³ de SO₄H₂N. On ajoute à cette solution 8 cm³ d'aldéhyde phénylacétique (P.E. : 197-201) dissous dans 40 cm³ d'éthanol absolu. On obtient un liquide jaune clair qu'on porte au bain-marie à reflux quatre heures et demie.

(131) J. KEUFER, *Bull. Soc. Chim.*, 1950, 17, 109.

Après refroidissement, un trouble apparaît. On ajoute 5 cm³ d'éthanol absolu qui ne suffisent pas à froid pour redissoudre l'huile qui s'est formée. On chauffe, la solution devient complète. On porte à nouveau au bain-marie à reflux quatre heures. Après refroidissement, une huile rouge se dépose. On ajoute 10 cm³ d'ammoniaque dissoute dans 35 cm³ d'eau. L'huile précipite plus abondamment et le liquide est entièrement trouble. On verse dans une ampoule à décantation et l'on ajoute 100 cm³ d'eau. On extrait à l'éther l'aldéhyde phénylacétique en excès (si l'aldéhyde n'est pas éliminé totalement du champ réactionnel, la nor-yobyrine obtenue serait souillée et nécessiterait un passage en phase acide pour la purifier). La phase aqueuse est distillée sous un léger vide pour éliminer l'alcool et l'excès d'ammoniac. On ajoute 1.500 cm³ d'eau et, à l'ébullition de la solution aqueuse, on ajoute 200 cm³ de solution aqueuse à 10 % de bichromate de potassium et 25 cm³ d'acide acétique (on vérifie l'acidité). On fait bouillir deux minutes, pendant lesquelles un fort dégagement gazeux se manifeste, cependant que la solution vire du rouge au brun et flocule. Après refroidissement, on réduit l'excès de bichromate par l'hydrosulfite de sodium ; on alcalinise par du carbonate de sodium technique et extrait à l'éther. L'extractum éthéré est lavé à l'eau, séché sur sulfate de sodium anhydre et distillé. On obtient 1,40 g d'un produit cristallisé légèrement jaune qui, lavé au benzène froid, donne des cristaux blancs, de P.F. : 178° (rendement : 56 % ; il s'avère supérieur à celui qu'on obtient en isolant l'acide nor-yobyrine-tétrahydro-carboxylique). On fait recrystalliser dans le benzène. Le P.F. du corps microsublimé est de 179°.

Analyse :



Calculés C % : 83,69 ; H % : 5,46 ; N % : 10,85 — Trouvés C % : 83,2 ;
H % : 5,3 ; N % : 11,0.

Microsublimation sous vide 0,01 % mercure :

Elle débute à 123°, on opère de 123 à 135°. Le sublimat apparaît comme un voile de très fins cristaux qui, au microscope, se présentent comme un enchevêtrement d'aiguilles tabuliformes.

IODOMÉTHYLATE DE NOR-YOBYRINE.

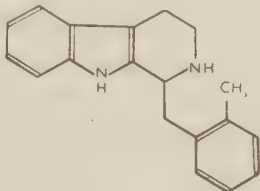
On dissout 0,10 g de nor-yobyrine dans 5 cm³ d'éthanol absolu. On ajoute 0,60 g d'iodure de méthyle dissous dans 5 cm³ d'éthanol absolu. On abandonne six jours à la température du laboratoire. Par concentration, un produit jaune orange cristallise. Après séjour à la glacière, on essore, sèche et pèse : 0,04 g d'un produit noircissant aux environs de 210°, fusion lente : 210-220°, fusion immédiate : 228-230°. Les eaux-mères par concentration, abandonnent encore 0,04 g de produit (rendement : 53,3 %). On fait recrystalliser dans l'éthanol absolu et l'on obtient des cristaux jaune orange de P.F. : 236-237°.

Analyse :

$C_{15}H_{14}N_2$, 1 CH_3 .

Calculé I % : 30,9 — Trouvé I % : 31,5.

TÉTRAHYDRO-(Py)-YOBYRINE



Dans un petit ballon avec réfrigérant à reflux rodé, on introduit 1,50 g de yobyryne (P.F. : 214°) qu'on dissout dans 90 cm^3 d'alcool isoamylique rectifié (P.E. : 130°). On ajoute par petites fractions à l'ébullition de l'alcool, 6 g de sodium. Une légère coloration jaune apparaît qui, à la fin de l'hydrogénation, disparaît.

Après refroidissement, on ajoute 100 cm^3 de solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1/3. On entraîne l'alcool amylique à la vapeur d'eau. Lorsque l'alcool est chassé, une partie du chlorhydrate de tétrahydro-(Py)-yobyryne cristallise blanc, en même temps que se déposent des résines (P.F. du chlorhydrate : carbonise à partir de 180° , fusion lente à partir de 230° , immédiate à 260°). On dilue par 100 cm^3 d'eau et alcalinise par $OHNa$ 1/3 (sans redissoudre tout le chlorhydrate). On extrait à l'éther, lave celui-ci à l'eau, distille dans un ballon taré et l'on obtient 1,52 g d'un produit qui, séché sous vide, donne une sorte de mousse presque blanche (rendement pratiquement théorique).

Après deux recristallisations dans le méthanol, 1,28 g de cristaux en tablettes rectangulaires encore très légèrement colorés sont essorés (P.F. : lente à partir de 90° , immédiate 92°).

Microsublimation sous vide 0,01 mm mercure :

Passage à partir de 130° d'une huile incolore ; à 170° , la distillation est rapide. Après reprise par le méthanol, des tablettes rectangulaires magnifiques, parfaitement incolores, cristallisent (P.F. : $92-94^{\circ}$).

Analyse :

$C_{15}H_{14}N_2$, CH_3OH .

Calculés C % : 77,8 ; H % : 7,8 ; N % : 9,08 — Trouvés C % : 78,0 ;

H % : 7,8 ; N % : 9,2.

Perte de poids par chauffage quatre heures dans la vapeur d'éthanol :

Perte de poids calculée pour 1 CH_3OH : 10,38 %.

Perte de poids trouvée : 10,40 %.

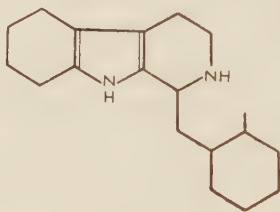
Déshydrogénation de la tétrahydro-(Py)-yobyryne par le charbon palladié :

Un mélange de 0,0935 g de tétrahydro-(Py)-yobyryne (calculée sans CH_3OH de cristallisation) et de 0,1145 g de charbon palladié (à 30 % de palladium) est chauffé au bain métallique dans un tube à essai surmonté d'un tube à dégagement conduisant à une cloche à eau.

Le dégagement d'hydrogène commence vers 175° et il est pratiquement terminé en trois minutes, la température s'étant élevée alors à 203° . On prolonge l'expérience quinze minutes, en élevant régulièrement la température jusqu'à 318° . Pendant cette dernière phase de l'opération, on ne constate plus de dégagement d'hydrogène, mais un produit en longues aiguilles incolores s'est sublimé. Après refroidissement, on prélève une aiguille (P.F. : 213°). On extrait au benzène 10 cm^3 en deux fois. Après filtration et concentration du solvant, on obtient 0,033 g d'un produit parfaitement blanc (P.F. : 214°).

Après recristallisation, il n'y a pas d'abaissement du point de fusion du mélange avec la yobyryne : $214\text{-}215^\circ$. Les eaux-mères benzéniques sont évaporées à sec et on traite le résidu par 20 cm^3 de méthanol ayant servi à un épuisement complet du charbon. La solution méthanolique est concentrée à 3 cm^3 et additionnée de 0,06 g d'acide picrique en solution dans 2 cm^3 de méthanol. Après refroidissement, le précipité formé est essoré, séché, pesé : 0,058 g de P.F. : 256° (picrate de yobyryne, P.F. : $255\text{-}257^\circ$ — rendement global : 69,5 %).

TÉTRA-DÉCA-HYDRO-(Py)-(Bz)-YOBYRINE



Dans un ballon à hydrogénation, on introduit 1 g d'oxyde de platine Adams et 10 cm^3 d'acide acétique glacial (rectifié sur MnO_2K , puis sur P_2O_5 — P.E. : 217°). On dissout d'autre part, 1 g de tétrahydro-(Py)-yobyryne (P.F. : $92\text{-}94^\circ$) dans 90 cm^3 d'acide acétique glacial. A cette solution, on ajoute 10 gouttes d'acide sulfurique pur et l'on hydrogène après avoir versé la solution de tétrahydro-(Py)-yobyryne dans le ballon à hydrogénation.

Au bout de sept heures, l'hydrogénation est terminée et l'hydrogène absorbée (66 cm^3 , y compris l'absorption due au platine) correspond à 5 molécules de gaz fixé, par molécule de tétrahydro-(Py)-yobyryne. On filtre pour séparer le noir de platine. La solution jaune clair obtenue est alcalinisée par la soude

diluée en refroidissant. Un trouble blanc apparaît. On épuise à l'éther, lave celui-ci à l'eau et distille dans un ballon taré. Le résidu est séché sous vide et l'on obtient une huile jaune brun (1,05 g) que l'on n'a pu faire cristalliser dans le méthanol.

Distillation sous vide 0,01 mm mercure :

Elle a lieu à 140° ; il passe une huile jaune clair, extrêmement visqueuse, mais n'ayant aucune tendance à cristalliser.

Analyse :



Calculés : C % : 79,66 ; H % : 10,55 ; N % : 9,78 — Trouvés C % : 79,5 ;
H % : 10,3 ; N % : 9,4.

Nous n'avons pu obtenir l'iodométhylate cristallisé, ni le chlorhydrate ; le picrate a été préparé par addition d'une solution étherée d'acide picrique à la solution étherée de tétradécahydro-yobyryne. Il se présente comme un produit jaune orange pâle qui, après lavage à l'éther, a un P.F. de 180° environ ; il se décompose à partir de 140°. La recristallisation dans le méthanol, le méthanol aqueux, l'acétone, l'acétone diluée, donne peu de résultats ; le picrate, se présentant dans ces conditions comme une huile et ne reprenant l'état solide pulvérulent que par élimination du solvant.

Déshydrogénation de la tétra-déca-hydro-(Py)-(Bz)-yobyryne par le charbon palladié :

On mélange intimement dans un tube à essai surmonté d'un tube à dégagement relié à la cloche à eau, 0,216 g de tétra-déca-hydro-(Py)-(Bz)-yobyryne et 0,250 g de charbon palladié (30 %). On chauffe au bain métallique. Le dégagement d'hydrogène commence à 175° ; on chauffe 1 h 45 en élevant progressivement la température jusqu'à 310°. Aucun sublimat n'apparaît. Par extraction au méthanol et séparation du charbon, on obtient une solution fluorescente en bleu qui, par évaporation à sec, donne 0,166 g de produit cristallisé (rendement : 80,9 % en yobyryne) de P.F. : 212-213°. Par recristallisation dans le benzène, le produit donne des aiguilles incolores (P.F. : 214-215°). Le P.F. du mélange avec la yobyryne ne présente aucun abaissement.

DÉSHYDROGÉNATION SÉLÉNIÉE DE LA YOHIMBINE

Nous avons procédé à une déshydrogénation sélénée de la yohimbine de façon à préparer de la tétrabyryne, indépendamment de la yobyryne et cétoyobyryne produites dans la même opération. Deux sortes de matériaux de base ont été employés pour cette déshydrogénation. Le premier est la yohimbine base cristallisée. Le second a été fourni par des bases amorphes dont l'origine

est la suivante : après extraction industrielle de la yohimbine du *Pausinystalia johimbe*, le yohimbène (insoluble dans l'éther) a été tiré des résidus. Puis les alcaloïdes du groupe corynanthéique (chlorhydrates solubles dans le chloroforme) ont été extraits à leur tour. Ce qui reste a été alcalinisé et les bases amorphes obtenues ont été, après dessiccation, traitées au sélénium.

Déshydrogénation de la yohimbine cristallisée.

Dans un ballon d'un litre, on introduit 86 g de yohimbine intimement mélangés au mortier à 65 g de sélénium en poudre. Le bouchon du ballon est traversé par un tube de verre de 1 cm environ de diamètre intérieur et de 1 m 50 de long. Ce tube communique avec un autre tube semblable descendant, par un tube de caoutchouc d'une quinzaine de centimètres de longueur. Ce deuxième tube de verre se termine par un entonnoir qui plonge librement par son extrémité évasée dans une solution aqueuse de permanganate de potassium, destinée à absorber la majeure partie de l'hydrogène sélénié qui se dégage lors de la déshydrogénation. Un bain d'huile est chauffé à 250° : quand cette température est atteinte, on y plonge le ballon, on élève la température et à 280° la réaction a lieu. On chauffe deux heures entre 290 et 310°. Après refroidissement, le ballon nettoyé extérieurement est brisé, ainsi que le tube qui le surmonte ; on le broie avec du sable et l'on fait un épuisement continu au Soxhlet à l'éther pendant trois jours. L'éther est ensuite distillé à sec ; on reprend par le benzène à l'ébullition à reflux plusieurs fois, en filtrant à chaque opération sur Schott g_8 . Il reste insoluble un composé vert jaune, la *cétoyobyrine*, qui séché, pèse 4,30 g. Son P.F. est de 300°. Après recristallisation dans l'acide acétique, son P.F. est de 327°.

Les eaux-mères benzéniques, par refroidissement, abandonnent des cristaux, qu'on essore : on obtient 10 g d'un produit légèrement jaune, la *yobyrine*, de P.F. : 210°. Par recristallisation dans l'éthanol, le produit est blanc et son P.F. s'élève à 215°. Le benzène de filtration est distillé jusqu'à consistance sirupeuse ; on lui ajoute de l'éthanol à 95°. Après repos à la glacière, une abondante cristallisation se produit, et l'on essore 30 g d'un produit légèrement jaune, la *tétrabyrine*, de P.F. : 155°. On redissout ce composé dans le benzène à l'ébullition. Il reste insoluble 0,35 g de *cétoyobyrine* (P.F. : 327°).

La solution benzénique, après essorage de la *cétoyobyrine*, est décolorée à l'ébullition à reflux par du noir animal (pendant une demi-heure). On filtre et concentre par distillation jusqu'à début de cristallisation. Après séjour à la glacière, on essore 22 g de *tétrabyrine* légèrement verte (P.F. : 158-160°). Les eaux-mères, distillées à sec, ont leur résidu repris par l'éthanol à 95°, qui abandonne encore par cristallisation, 2,45 g de *tétrabyrine*.

Microsublimation sous vide 0,01 mm mercure :

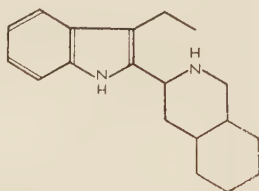
Elle débute à 120°. On sublime à 150-160° : on obtient de magnifiques houppes cristallines blanches de P.F. : 167-168° (reste comme résidu de subli-

mation une très petite quantité de cétoyobyryne, qui était responsable de la légère coloration jaune vert de la tétrabyryne).

Déshydrogénation des bases amorphes :

La même proportion de sélénium a été utilisée dans cette opération qui a été menée sur 100 g de produit. Le mode opératoire est identique, et l'on a pu isoler 7,20 g de tétrabyryne (P.F. : 162-164°). La yobyryne et cétoyobyryne caractérisées n'ont pas été purifiées.

HEXA-HYDRO-(Py)-TÉTTRABYRINE



Dans un ballon de 500 cm³ à réfrigérant rodé, on introduit 1 g de tétrabyrine (P.F. : 167-168°) qu'on dissout à chaud dans 100 cm³ d'alcool isoamylique rectifié (P.E. : 130°).

A l'ébullition de l'alcool, on ajoute par petites portions 5 g de sodium. La solution, au début de l'addition du sodium, prend une teinte jaune d'or qui disparaît entièrement à la fin de l'opération.

L'hydrogénation terminée, on refroidit rapidement le ballon et l'on ajoute à son contenu une solution aqueuse de 250 cm³ d'acide chlorhydrique 1/10. (On vérifie la réaction acide de la solution.) On entraîne l'alcool amylique à la vapeur d'eau. Après séparation des résines brunâtres qui se déposent sur les parois du ballon, la solution chlorhydrique privée d'alcool amylique est portée à la glacière une nuit. (La solution est légèrement rose et sent l'indol.)

Un abondant cristallisé rose moiré de chlorhydrate d'hexa-hydro-(Py)-tétrabyrine apparaît, qu'on essore, et qu'on fait recristalliser dans l'eau, après ébullition de quelques minutes avec du noir animal dans ce solvant. Les eaux-mères sont concentrées sous vide à sec. On reprend par l'éthanol absolu à chaud, pour éliminer le chlorure de sodium. On obtient une solution rouge à laquelle on ajoute 100 cm³ d'eau. On chasse l'éthanol sous vide, décolore par ébullition de quelques minutes, avec du noir animal, filtre et concentre sous pression réduite jusqu'à début de cristallisation. On obtient ainsi en tout, 0,89 g de chlorhydrate blanc (rendement : 77,3 %).

Le P.F. de ce composé parfaitement incolore est 253-255° (fusion légèrement pâteuse et décomposition avec odeur indolique).

Analyse :

C₁₀H₂₀N₂, HCl.

Calculés C % : 71,57 ; H % : 8,54 ; N % : 8,79 — Trouvés C % : 71,7-71,3 ; H % : 8,4-8,5 ; N % : 8,8.

Déshydrogénation de l'hexahydro-(Py)-tétrabyrine par le charbon palladié :

0,261 g d'hexahydro-tétrabyrine base (provenant de l'alcalinisation de la solution aqueuse du chlorhydrate, extraction étherée, distillation à sec et

obtention d'une huile jaune pâle très difficilement cristallisable) sont mélangés intimement à 0,210 g de charbon palladié (30 % Pd) dans un tube à essai relié par un tube à dégagement à la cloche à eau. On chauffe au bain métallique. Le dégagement d'hydrogène commence à 180°. On chauffe trente-cinq minutes en augmentant progressivement la température jusqu'à 330°. Après refroidissement, on extrait au méthanol et l'on obtient après séparation du charbon et évaporation du solvant 0,198 g d'un produit huileux brun qui ne cristallise pas (rendement : 78,8 %).

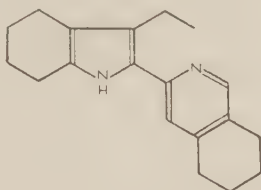
Microsublimation sous vide 0,01 mm mercure :

A 150°, il passe une huile jaune brun clair, à odeur d'indol. Par reprise au méthanol et amorçage par un cristal d' α -isoquinoléyl- β -éthyl-indol, il se fait une abondante cristallisation d'un produit, encore légèrement coloré en brun, qui essoré et séché a un P.F. : 120-122°.

Après deux recristallisations dans le méthanol, le produit qui a perdu l'odeur indolique se présente en aiguilles incolores, feutrées, d'aspect légèrement moiré et de P.F. : 130-131°.

Le P.F. du mélange avec l' α -isoquinoléyl- β -éthyl-indol provenant de la déshydrogénation de la tétrabyrine ne présente aucun abaissement.

TÉTRA-HYDRO-(Bz)-TÉTTRABYRINE



Dans un ballon d'hydrogénation, on introduit 0,20 g d'oxyde de platine Adams et 12 cm³ de CH₃COOH glacial, puis 0,20 g de tétrabyrine (P.F. : 167-168°) et 0,5 cm³ de CH₃COOH glacial, saturé d'HCl gazeux.

L'hydrogénation est menée d'abord à la température du laboratoire, puis à 40°. La quantité d'hydrogène absorbée en six heures correspond à 2 molécules d'hydrogène par molécule de tétrabyrine. On sépare du noir de platine, en lavant avec quelques cm³ d'acide acétique. On évapore à sec et l'on obtient des cristaux en rosaces qui, repris par le minimum d'eau chlorhydrique, donnent des cristaux d'aspect prismatique : 0,17 g de P.F. : 170° (rendement : 77,2 %).

Le chlorhydrate en solution aqueuse est alcalinisé par du carbonate de sodium technique, on extrait à l'éther le précipité blanc formé ; on sèche l'extractum éthéré sur sulfate de sodium anhydre ; on distille le solvant ; le culot cristallise sous l'aspect d'un composé blanc jaune, mêlé d'un peu d'huile brune

sur les bords. Par recristallisation dans l'éther, on obtient de beaux cristaux légèrement jaunâtres de P.F. : 172°.

Microsublimation sous vide 0,01 mm mercure :

Elle débute à 130°. On opère à 150°. Le sublimat se présente sous forme de cristaux très légèrement jaunes (P.F. : 173-174°). Le mélange de ce composé avec la tétrabyrine provoque un abaissement du P.F. à 164°. Un anneau se dépose plus loin de P.F. : 170-171°. Le sublimat est recristallisé dans l'éthanol absolu ou le méthanol, dans lequel il est beaucoup plus soluble que la tétrabyrine. Après trois recristallisations, on obtient des plaquettes moirées très légèrement colorées en jaune sous épaisseur de P.F. : 173-174°.

Analyse :



Calculés C % : 81,38 ; H % : 8,63 ; N % : 9,99 — Trouvés C % : 81,0 ; H % : 8,6 ; N % : 10,1.

L'hydrogénation au platine Adams de la tétrabyrine a été également menée dans l'acide acétique additionné de quelques gouttes d'acide sulfurique, à la température ordinaire. Nous avons obtenu la tétra-hydro-(Bz)-tétrabyrine avec une vitesse d'hydrogénation pratiquement double.

Essai d'acétylation de la tétrahydro-(Bz)-tétrabyrine :

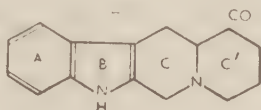
Dans un tube de verre à tige ascendante rodée, on introduit 0,05 g de tétrahydro-(Bz)-tétrabyrine, 0,10 g d'anhydride acétique rectifié (P.E. : 137-138°), soit environ cinq fois la quantité théorique. On porte à 120° au bain d'huile et l'on maintient le chauffage deux heures et demie ; la dissolution s'est faite à chaud et lorsqu'on interrompt le chauffage, le produit est entièrement brun noir. On dissout dans l'eau, alcalinise par la soude, extrait à l'éther ; l'extractum éthéré brun rouge est lavé à l'eau et distillé dans un ballon taré. On obtient 0,04 g de résine brune.

Microsublimation sous vide 0,01 mm mercure :

A 150°, il y a passage de quelques milligrammes de cristaux jaunâtres, la plus grande partie de la résine restant insublimable.

Par recristallisation du sublimat dans le méthanol, le P.F. des cristaux obtenus est de 170° (tétrahydro-(Bz)-tétrabyrine).

INDOLO-4-5-PIPÉRIDOCOLINONE-10' (132)



Nous avons fait agir le bromure de γ -cyano-propyle sur le carboxéthyl-5-tétrahydro-3-4-5-6-nor-harmane. Puis par transformation de la fonction nitrile en carboxéthyle, cyclisation de DIECKMANN au potassium du diester formé, nous avons réussi à obtenir une indolo-4-5-pipéridocolinone-10'.

TRIMÉTHYLÈNE DIBROMÉ-1-3.

Dans un ballon à fond rond de 3 litres, on introduit 1,250 kg d'acide bromhydrique à 48 %, puis avec précaution, 375 g d'acide sulfurique pur. On ajoute 228 g de triméthylène-glycol rectifié (P.E. : 210-215°), puis lentement 600 g d'acide sulfurique pur. Le mélange s'échauffe fortement. On fait bouillir à reflux six heures. Le bromure se sépare peu à peu au fond du ballon sous forme d'un liquide brun insoluble. On distille directement, le bromure passe en même temps qu'un peu d'acide bromhydrique et d'eau. Dans le récepteur, deux couches se séparent : la couche supérieure aqueuse, la couche inférieure constituée par le bromure jaune vert clair. On arrête la distillation lorsqu'il ne passe plus de liquide insoluble dans l'eau (deux heures environ). On sépare la couche inférieure dans une ampoule à décantation, on lave à l'eau, puis avec 60 cm³ d'acide sulfurique pur, puis avec une solution de carbonate de sodium (50 g dans 500 cm³ d'eau). On sépare le produit de la phase aqueuse. On y jette 15 g de chlorure de calcium sec. On laisse sécher un jour et une nuit. On distille le liquide jaune pâle obtenu (P.E. : 163-165°5). On recueille ainsi 535 g de triméthylène dibromé-1-3 (rendement : 88,3 %).

BROMURE DE γ -CYANO-PROPYLE.

Dans un ballon de 3 litres à fond rond, on introduit 65 g de cyanure de potassium et 1.200 cm³ de méthanol rectifié (P.E. : 65°). On chauffe au bain-marie bouillant de façon à dissoudre le maximum de ce sel et on ajoute 404 g de triméthylène dibromé. Après mélange, on porte à l'ébullition à reflux au bain-marie pendant sept à huit heures. Le mélange prend une couleur brune légère et tout se dissout en même temps qu'une odeur piquante, rappelant celle de l'essence de moutarde, se développe. On distille le méthanol. Le bromure de potassium se dépose ; on l'essore en rinçant avec du méthanol, et l'on fractionne le filtrat sous pression réduite.

(132) J. KEUFER, *Ann. Pharm. françaises*, 1950, 8, 816.

	Pression	Température	Produit
1 ^{re} fraction	20 mm	50 à 90° (point fixe à 70°)	Br-(CH ₂) ₃ -Br
2 ^e fraction	20 puis 16 mm	90 à 105° (point fixe à 100-102°)	Br-(CH ₂) ₃ -CN
3 ^e fraction	16 mm	105 à 150° (point fixe à 145-150°)	CN-(CH ₂) ₃ -CN

On redistille la deuxième fraction et l'on obtient, après rectification, 57,78 g de bromure de γ -cyano-propyle de P.E. : 97-100° sous 16 mm ; 76-78° sous 4 mm, et l'on récupère 104,80 g de triméthylène dibromé (rendement : 26,3 %, dans une nouvelle opération : 30,6 %).

N-(γ -CYANO-PROPYLE)-CARBOXÉTHYL-5- TÉTRAHYDRO-3-4-5-6-NOR-HARMANE.

Dans un petit ballon à réfrigérant rodé, on introduit 1,75 g de carboxéthyl-5-tétrahydro-3-4-5-6-nor-harmane (1/139 mol), 1,06 g de bromure de γ -cyano-propyle rectifié (1/139 mol), 1,07 g de carbonate de potassium anhydre calciné trois heures à 180-200°. Le bromure est absorbé par les solides et donne une masse compacte. On porte au bain-marie à l'ébullition en agitant, le réfrigérant à reflux étant bouché par un tube à chlorure de calcium. Le mélange se liquéfie, prend une teinte rouge brun, puis se prend en masse. On laisse trois heures au bain-marie à l'ébullition. Après refroidissement, le mélange a l'aspect d'une masse semi-solide brune.

On reprend par l'eau au bain-marie et l'on extrait à l'éther, cette extraction étant lente et pénible. (Les eaux-mères précipitent par le nitrate d'argent après acidification nitrique, ce précipité est soluble dans un excès d'ammoniaque, indiquant la présence de bromure, ce qui montre que la condensation s'est effectuée.)

L'extractum éthéré est lavé à l'eau, séché sur sulfate de sodium anhydre et l'on distille le solvant.

On obtient un résidu brun huileux qui sent encore le bromure de γ -cyano-propyle.

N-(γ -CARBOXÉTHYL-PROPYLE)-CARBOXÉTHYL-5-TÉTRAHYDRO-3-4-5-6-NOR-HARMANE.

Dans un petit ballon à réfrigérant rodé, on introduit le nitrile, dissous dans 40 cm³ d'éthanol absolu, on sature de gaz chlorhydrique sec dans la glace. Le liquide s'échauffe, devient brun et cristallise partiellement.

Après saturation, on chauffe au bain-marie à reflux six heures. Pendant l'opération, on sature une nouvelle fois de gaz chlorhydrique sec, au bout de trois heures.

On distille l'alcool, sèche le résidu sous vide phosphorique et potassique. On dissout dans l'eau, extrait à l'éther pour éliminer le bromure de γ -carboxéthyl-propyle provenant du bromure de γ -cyano-propyle n'ayant pas réagi.

Cet extrait éthéré est lavé à l'eau et l'eau de lavage jointe à la phase aqueuse. On alcalinise celle-ci par le carbonate de sodium technique, qui provoque un trouble.

On extrait à l'éther, lave l'extractum à l'eau, sèche sur sulfate de sodium anhydre, décolore au noir animal et filtre. On distille le solvant et l'on obtient une huile jaune brun à odeur alcoolique 0,88 g (rendement par rapport à l'ester éthylique de l'acide nor-harmane-tétrahydro-carboxylique : 34,3 %).

INDOLO-4-5-PIPÉRIDOCOLINONE-10'.

Dans un petit ballon de 200 cm³ à réfrigérant à reflux rodé, on introduit 15 cm³ de toluène anhydre et 0,45 g de potassium (1/90 mol). On porte le toluène à douce ébullition et l'on réduit le potassium en poudre par agitation énergique. Au contenu du ballon, on ajoute 0,88 g de diester (1/272 mol) dissous dans 5 cm³ de toluène anhydre. On porte au bain-marie à l'ébullition en agitant. Le potassium réagit et disparaît peu à peu, en même temps que le liquide rougeâtre se trouble. On laisse une heure et demie au bain-marie en agitant de temps en temps.

Après refroidissement, l'excès de potassium est détruit avec précaution par quelques cm³ d'alcool, puis quelques gouttes d'eau. On ajoute 50 cm³ d'acide chlorhydrique pur, et l'on agite ; la coloration passe dans la phase chlorhydrique inférieure pendant que le toluène s'éclaircit et devient fluorescent en bleu violet. On porte au bain-marie à l'ébullition trois heures.

Après repos d'une nuit, on distille sous vide le toluène et une partie de l'acide chlorhydrique jusqu'à environ 15 cm³. On alcalinise par la soude puis sature par le carbonate de sodium ; on extrait à l'éther (l'éther est fluorescent en bleu intense en lumière de WOOD), l'extractum est lavé à l'eau et séché sur sulfate de sodium anhydre. On distille le solvant et le culot cristallise en aiguilles légèrement orange : 0,27 g (rendement : 46,5 %), qui donnent une 2-4-dinitrophénylhydrazone (précipité floconneux jaune orange en solution d'acide chlorhydrique 2 N). Par recristallisation dans le benzène, on récolte un produit en cristaux prismatiques de couleur légèrement jaune paille, de fusion lente à partir de 180°, immédiate à 210-211° et à odeur de sauge prononcée.

Microsublimation sous vide 0,01 mm mercure :

Elle débute aux environs de 115° ; on opère à 150°. On obtient des prismes très légèrement colorés en couches minces.

Analyse :



Calculés C % : 74,97 ; H % : 6,71 — Trouvés C % : 74,9 ; H % : 6,9.

*
**

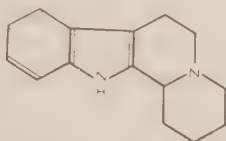
Sur une petite quantité de cétone (0,02 g) nous avons procédé à une réduction du groupement carbonyle, par la méthode de WOLFF-KISHNER : glycol dans lequel du sodium est dissout, et auquel on ajoute la cétone puis l'hydrazine à 97 %.

Par chauffage au bain métallique à 180°, il s'établit un dégagement gazeux (N₂) qui devient plus abondant à 190° (température inférieure au P.E. du glycol : 198°-199°).

Après chauffage de 5 heures 1/2, on reprend par l'eau et extrait à l'éther ; celui-ci est lavé à l'eau et distillé. Il se dépose des cristaux qu'on reprend par le méthanol, qu'on abandonne à la glacière. Un précipité encore assez sale est essoré : P.F. 115°, d'odeur fortement indolique.

Par microsublimation sous vide, 0,01 mm de mercure, il passe à partir de 100° jusqu'à 150-160° des cristaux blancs, avec une huile qui les précède, de P.F. lente à partir de 150°-160°, immédiate à 193°-195°, qui serait le carbure correspondant, soit l'*indolo-4-5-piperidocoline A, B, C, C'*.

INDOLO-4-5-PIPÉRIDOCOLINE A, B, C, D

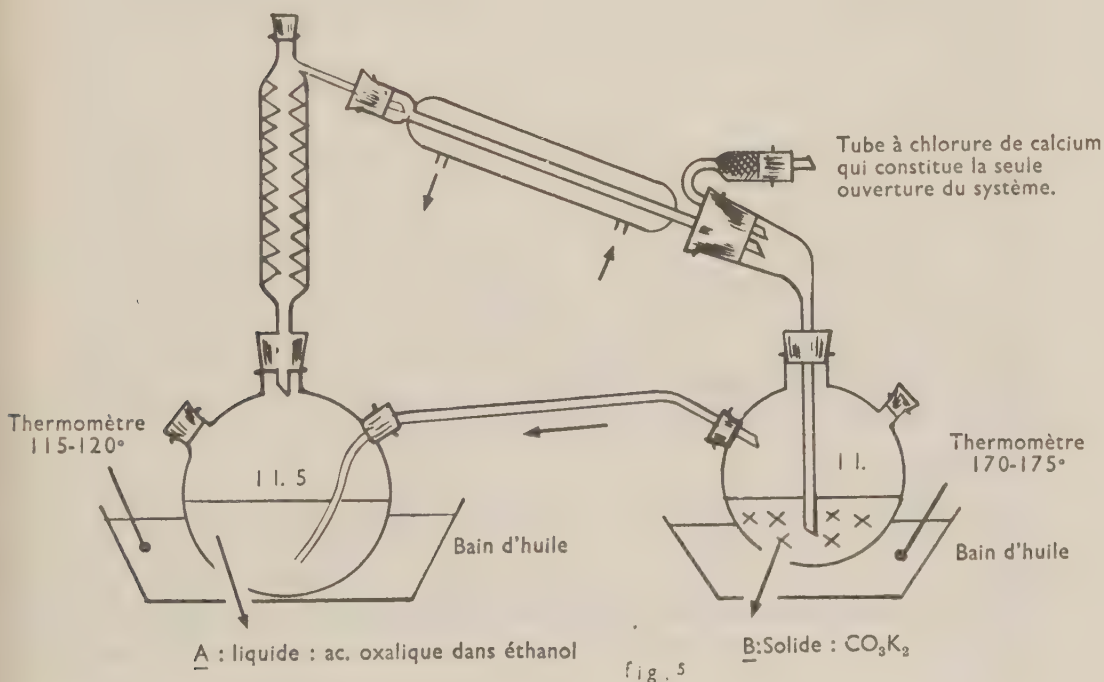


Nous avons préparé du glyoxylate d'éthyle pour le faire agir sur la tryptamine, espérant obtenir le carboxéthyl-3-tétrahydro-3-4-5-6-nor-harmane ; puis par action du γ -cyanure de bromo-propyle, estérification éthylique de sa fonction nitrile et cyclisation au potassium, nous pensions pouvoir aboutir à une indolo-4-5-pipéridocolinone-7.

GLYOXYLATE D'ÉTHYLE.

Nous l'avons préparé par réduction ménagée de l'oxalate d'éthyle par l'amalgame de sodium à 3 % dans l'éthanol absolu.

1° Synthèse de l'oxalate d'éthyle (d'après *Org. synth.*, traduction française, 1935, p. 393).



Soit le montage, disposé selon la figure.

On pèse 252 g d'acide oxalique cristallisé (2 mol). On le pulvéris⁸⁵e et le tamise. On le place à l'étuve à 110° pendant le temps nécessaire à ce qu'il perde son eau de cristallisation et pèse alors pratiquement anhydre : 180 g. Le temps nécessaire à cette opération est d'environ trois heures, la dessiccation s'opérant dans une assiette en porcelaine de 30 cm × 20 cm. L'acide oxalique est versé dans le ballon *A* de 1,5 l à fond rond, contenant 500 cm³ d'éthanol absolu. Le ballon *B*, de 1 l, à fond rond, contient 250 cm³ d'éthanol absolu et environ 200 g de carbonate de potassium récemment calciné sur bain de sable à 200°.

A et *B* sont chauffés par des bains d'huile. On commence l'opération en chauffant *B*. Les vapeurs d'éthanol suivent la flèche. *A* étant plus froid, le courant s'établit. On chauffe alors le ballon *A* et l'on maintiendra les températures des bains de manière à ce que les niveaux restent identiques à ceux de départ. La température du bain d'huile de *A* (115-120°) devra toujours être inférieure à celle du bain de *B* (170-175°). Le mélange des vapeurs d'éthanol et d'eau qui passe par la colonne à fractionner est condensé par le réfrigérant et l'éthanol légèrement hydraté va s'écouler sous celui contenu dans *B*. Il est desséché par le carbonate de potassium, puis à nouveau vaporisé et retourne à la partie inférieure du liquide du ballon *A*. Le tube à chlorure de calcium est la seule ouverture de ce système clos. La durée de la réaction est de cinq heures. L'excès d'éthanol est chassé et le résidu d'oxalate d'éthyle distillé sous pression réduite. On recueille ainsi 185 g de P.E. : 94° sous 15 mm. A la pression ordinaire, la température d'ébullition est de 265° (rendement : 63,3 %).

2° *Amalgame de sodium.*

Dans un creuset de terre réfractaire, on pèse 100 g de mercure. Dans le bouchon du creuset est assujettie une tige de verre dur dont la pointe affleure le fond du creuset lorsque le bouchon est en place. On chauffe le creuset jusqu'à tremblement du mercure (température légèrement inférieure à celle d'ébullition). On introduit alors 3 g de sodium par petits morceaux en piquant ceux-ci au moyen du tube de verre. La réaction est violente et il importe de boucher rapidement. Lorsque la totalité du sodium a été introduite, on verse rapidement l'amalgame liquide dans un mortier de fer et l'on pulvérise aussitôt la masse qui s'est solidifiée au contact du métal froid.

3° *Glyoxylate d'éthyle.*

On dissout 63 g d'acide oxalique anhydre dans 200 cm³ d'éthanol absolu à froid. D'autre part, on réduit 100 g d'oxalate d'éthyle dissous dans 300 cm³ d'éthanol absolu, par 100 g d'amalgame de sodium à 3 % en l'espace de quarante minutes, en ajoutant celui-ci par petites portions, à la solution à réduire, en agitant énergiquement et en refroidissant de temps en temps dans de la glace.

Le liquide en réaction s'échauffe et le mercure libéré, se déposant au fond du ballon, il faut avoir soin d'agiter de plus en plus énergiquement, car le métal recouvre l'amalgame ajouté et l'empêche de réagir. Le liquide prend une teinte verte, devient très visqueux et l'odeur est différente de celle primitive d'oxalate d'éthyle. On verse dans une ampoule à décantation, le mercure est soutiré et l'on transvase alors dans la solution alcoolique d'acide oxalique, en trois fois rapidement et en agitant énergiquement. Le mélange s'échauffe considérablement et l'alcool se met à bouillir. Il se fait un important précipité d'oxalate de sodium d'aspect gélatineux, qui se prend en masse, mais qui, par agitation, reprend l'état d'un liquide sédimentaire blanc laiteux.

On chauffe quelques minutes sur le bain-marie à l'ébullition et l'on filtre sur Büchner. Le précipité étant très difficilement séparable du liquide par filtration, on a intérêt à terminer celle-ci par centrifugation et à laver le précipité par l'éthanol absolu. On verse le filtrat dans un Claisen, d'un litre, et distille l'alcool au bain-marie sous pression réduite (20 mm). On chauffe alors à la flamme molle et l'on recueille les liquides qui passent jusqu'à 140° sous la même pression. On arrête la distillation et, à ce moment, le ballon est recouvert intérieurement d'une croûte d'acide oxalique qui a noirci, et les dernières portions du distillat ont été un peu colorées en jaune.

On rectifie dans un Claisen de 250 cm³ sous pression ordinaire. On obtient ainsi 10,15 g d'un produit limpide, incolore, d'odeur piquante, rappelant celle du formol, bouillant à 139-140° (rendement : 10 %), qui est le glyoxylate d'éthyle semi-éthyl-acétal (ce qui passe entre 140 et 175° a une odeur d'ester très différente). Pour préparer le *glyoxylate d'éthyle* lui-même, à partir de son semi-acétal-éthylque, on le mélange moléculairement avec de l'anhydride phosphorique. On essore et distille dans un petit Claisen : on recueille ainsi un liquide d'odeur piquante de P.E. : 130°.

ESSAI DE SYNTHÈSE DU CARBOXÉTHYL-3-TÉTRAHYDRO-3-4-5-6-NOR-HARMANE.

On dissout 0,314 g de chlorhydrate de tryptamine (1/620 mol) dans 8 cm³ d'eau. On ajoute 8 cm³ de solution tampon de phosphates pH : 6,2. On verse dans un petit flacon contenant 0,408 g de glyoxylate d'éthyle (1/250 mol). On agite et porte à l'étuve à 32° le mélange homogène. Après trois semaines, le mélange n'est plus homogène, la coloration est jaune brun et il y a en suspension un corps micro-cristallin. On extrait à l'éther l'excès de glyoxylate d'éthyle et on lave cet extractum avec quelques cm³ d'eau, que l'on joint à la phase aqueuse. On alcalinise par l'ammoniaque, il se dépose des résines insolubles dans l'éther sur les parois du flacon. On épuise à l'éther, lave l'extractum à l'eau, sèche sur sulfate de sodium anhydre et distille dans un ballon taré. On obtient 0,07 g d'un corps cristallin en belles aiguilles. Par recristallisation dans l'éthanol ou le méthanol, on recueille de fins cristaux incolores de P.F. : 207°.

Microsublimation sous vide 0,01 mm mercure :

Elle débute à 97-100°. On opère à 150°. Le sublimat se présente sous forme de magnifiques cristaux prismatiques incolores (P.F. : 209°).

Analyse :

Calculés pour $C_{11}H_{10}O_2N_2$, C % : 68,33 ; H % : 6,60 ; N % : 11,47 —

Trouvés C % : 76,5 ; H % : 6,7 ; N % : 16,2.

L'analyse mène à un corps en $C_{11}H_{10}N_2$ pour lequel les quantités centésimales d'éléments calculés sont : C % : 76,71, H % : 7,02, N % : 16,27, et conduisent au tétrahydro-3-4-5-6-nor-harmane, corps identique à celui obtenu par hydrogénation au sodium-alcool amylique du nor-harmane, les spectres d'absorption aux rayons ultra-violets étant semblables, et le mélange de ces deux composés ne provoquant aucun abaissement du point de fusion.

Vu l'impossibilité d'obtenir le carboxéthyl-3-tétrahydro-3-4-5-6-nor-harmane par la méthode ci-dessus indiquée, et par là même d'accéder à un composé comportant dans sa structure les quatre cycles A, B, C, D, nous avons considéré la possibilité de synthèse d'une indolo-hydro-pyridocoline en partant du cycle pyridique.

CHLORHYDRATE D'ACIDE PICOLIQUE (α -CARBOXYL-PYRIDIQUE).

Dans un ballon de 5 litres à trois tubulures, monté avec un réfrigérant à reflux et un agitateur mécanique, on introduit 2.500 cm³ d'eau distillée et 50 g (0,54 mol) d' α -picoline fraîchement distillée (P.E. : 128-130°). On ajoute 90 g de permanganate de potassium (0,57 mol) et la solution est chauffée sur le bain-marie à l'ébullition en agitant continuellement jusqu'à ce que la couleur violette ait pratiquement disparu (environ une heure après que la solution ait atteint la température du B.M.). On ajoute à nouveau 90 g de permanganate de potassium et ensuite 500 cm³ d'eau. Le chauffage et l'agitation sont continués jusqu'au moment où la couleur a de nouveau disparu (deux heures - deux heures et demie). La mixture est alors refroidie légèrement et les oxydes de manganèse sont filtrés sur Büchner et lavés plusieurs fois avec en tout 1.000 cm³ d'eau chaude (ils ne doivent plus contenir d'acide). Le filtrat est distillé à sec sous vide (picolate de potassium et sous-produits de l'oxydation : manganite de potassium). On sèche à l'étuve à 110° dans un cristalliseur taré. On obtient ainsi 90 g de résidu sec que l'on dissout dans 150 cm³ d'OH₂ à froid. On filtre et acidifie par l'acide chlorhydrique concentré ($d = 1,19$) au rouge Congo (70 cm³). On évapore à sec sous vide. On sèche le résidu à l'exsiccateur (P.O.₂ + OHK). On porte à l'ébullition à reflux avec 250 cm³ d'éthanol à 96° pendant une heure au bain-marie. On filtre à chaud et épuise à nouveau le résidu par 150 cm³ d'éthanol à 96° à l'ébullition à reflux durant une heure. Après filtration, par refroidissement, du chlorure de potassium se sépare de la liqueur ; on filtre à nouveau et lave le chlorure avec quelques cm³ d'éthanol à 96°.

On fait passer un courant de gaz chlorhydrique sec dans les filtrats alcooliques réunis et refroidis à 10° jusqu'à saturation. Une abondante cristallisation a lieu. On essore les cristaux incolores et sèche à poids constant : 48 g (P.F. : 225° — rendement : 56 %).

CHLORHYDRATE D'ACIDE PIPÉCOLIQUE (α -CARBOXYL-HEXAHYDRO-PYRIDIQUE).

7,80 g de chlorhydrate d'acide picolique (équivalents à 6 g d'acide picolique) sont dissous dans 180 cm³ d'éthanol absolu, à l'ébullition, puis versés dans une ampoule à décantation.

D'autre part, on pèse 23 g de sodium qu'on coupe en petits fragments que l'on introduit dans un ballon de 1,5 l placé au-dessus d'une capsule remplie à moitié d'eau, dans laquelle on le plongera si la réaction, produite par le débit goutte à goutte de la solution alcoolique sur le sodium, est trop violente. La réaction dure environ vingt minutes et l'on obtient un liquide laiteux qu'on refroidit et qui se prend en gelée. On acidifie par l'acide chlorhydrique, en refroidissant à nouveau le mélange qui s'échauffe et se liquéfie, conservant un précipité de chlorure de sodium au fond du ballon. On essore le précipité et l'épuise par l'éthanol absolu bouillant, ces eaux-mères alcooliques étant jointes au liquide d'essorage. Par refroidissement, il se dépose encore des cristaux de chlorure de sodium qu'on essore à nouveau. On distille l'éthanol sous vide à sec. Le résidu est séché sous vide phosphorique et potassique, et l'on pèse : 7,12 g. On fait recristalliser dans l'éthanol absolu et l'on recueille des microcristaux blancs de P.F. légèrement inférieur à celui théorique du chlorhydrate d'acide pipécolique : 259-261° (odeur aminée).

(L'hydrogénation n'est pas complète et il reste une partie de chlorhydrate d'acide picolique ; on estérifie globalement ces chlorhydrates et sépare les esters d'acide picolique et pipécolique par distillation fractionnée. P.E. : ester éthylique d'acide picolique sous pression ordinaire 243° ; P.E. : ester éthylique d'acide pipécolique sous pression ordinaire 216-217°.)

Nous avons également employé une autre méthode : passage à l'acide picolique lui-même, puis hydrogénation de ce dernier par le sodium-alcool amylique.

Acide picolique :

Après oxydation selon la technique habituelle de l' α -méthyl-pyridine (deux fois 50 g) par le permanganate de potassium, élimination des oxydes de manganèse et lavage de ceux-ci, on obtient une solution de picolate de potassium incolore que l'on concentre sous vide au bain-marie (pour chaque portion de 50 g d' α -picoline, on élimine 1 litre d'eau); il reste alors comme volume de solvant, 6 litres pour les deux opérations jointes. On neutralise d'une façon très approchée par l'acide sulfurique 1/5 (bleu de bromothymol). On continue la distillation sous vide jusqu'à début de cristallisation du sulfate de potas-

sium. On arrête la distillation, le sulfate se redissout ; on acidifie légèrement (pH : 4 à 5), on ajoute une solution chaude de sulfate de cuivre (80 g dans 250 cm³ d'eau), il apparaît un précipité bleu ammoniac qu'on laisse reposer une nuit, qu'on essore et lave à l'eau jusqu'à réaction négative des sulfates.

On le met en suspension dans 750 cm³ d'eau bouillante et l'on fait passer un courant d'hydrogène sulfuré, en maintenant une légère ébullition. Après décomposition totale au sel de cuivre, on filtre en clarifiant avec du talc qui facilite, après chauffage à l'ébullition de la solution, la floculation du sulfure de cuivre.

On lave l'essorat à l'eau bouillante, puis la solution est chauffée deux heures au main-marie pour chasser SH₂. Après filtration du soufre qui s'est déposé, on concentre sous vide ; une cristallisation en masse se produit, on évapore à sec, et l'on récolte ainsi 72 g d'acide picolique (P.F. : 130-132° — rendement : 54,4 %).

Hydrogénation de l'acide picolique :

Dans un ballon d'un litre, on pèse 10 g d'acide picolique qu'on dissout dans 400 cm³ d'alcool isoamylique rectifié sur sodium (P.E. : 130°). On ajoute par petites portions 32 g de sodium à l'ébullition à reflux de l'alcool. On refroidit rapidement et l'on ajoute 300 cm³ d'acide chlorhydrique 1/2 ; la liqueur aqueuse est jaune et surmontée de la phase amylique rougeâtre. On entraîne l'alcool amylique à la vapeur, filtre et la couche aqueuse dont l'acidité avait été vérifiée est distillée sous vide à sec. On sèche sous vide phosphorique et potassique, on épuise le résidu sec par l'éthanol absolu ; on distille la solution alcoolique à sec et l'on récolte 12,65 g de chlorhydrate d'acide pipécolique (rendement : 93,6 %).

ESTÉRIFICATION ÉTHYLIQUE DU CHLORHYDRATE D'ACIDE PIPÉCOLIQUE.

10 g de chlorhydrate d'acide pipécolique sont dissous dans 75 cm³ d'éthanol absolu. On ajoute à cette solution 12 cm³ d'acide sulfurique pur et l'on porte au bain-marie à l'ébullition à reflux neuf à dix heures. L'alcool est chassé, on neutralise d'une façon approchée par la soude 1/2, puis on sature de carbonate de potassium (une odeur aminée est déjà nettement perceptible). On extrait à l'éther, lave celui-ci à l'eau, sèche sur sulfate de sodium anhydre et distille dans un ballon taré. On obtient 5 g de pipécolate d'éthyle légèrement coloré en jaune, d'odeur aminée (rendement : 52,6 %). On rectifie dans un petit Claisen sous vide, et l'on recueille un liquide incolore de P.E. : 95° sous 14 mm.

PIPÉCOLATE D'ÉTHYLE-N-(γ -CYANO-PROPYLE).

Dans un petit ballon à réfrigérant à reflux rodé et tube à chlorure de calcium, on introduit 3,60 g de bromure de γ -cyano-propyle rectifié (1/41 mol),

2 g de carbonate de potassium fraîchement calciné deux heures à 180-200° et 3.8 g de pipécolate d'éthyle (1/41 mol). On porte au bain-marie à l'ébullition. Une effervescence s'établit au sein du carbonate qui cesse au bout de quelques minutes. Le contenu du ballon se colore légèrement en jaune rouge.

Le chauffage est maintenu cinq heures en agitant de temps en temps. Après refroidissement, on ajoute 30 cm³ d'eau, transvase dans une ampoule à décantation, rince avec 10 cm³ d'eau (la phase aqueuse est surmontée d'une huile rouge).

On extrait à l'éther (les eaux-mères, après acidification nitrique, précipitent par le nitrate d'argent, le précipité est soluble dans un excès d'ammoniaque, ce qui indique la présence de bromure et que la condensation s'est effectuée).

L'extractum éthéré est séché sur sulfate de sodium anhydre et distillé. Le résidu, liquide jaune orange, est fractionné sous pression réduite.

On obtient ainsi 3.44 g, P.E. : 150-152° sous 3 mm, d'un liquide incolore légèrement visqueux d'odeur faiblement aminée (rendement : 62,9 % ; dans une autre opération : 64,5 %).

PIPÉCOLATE D'ÉTHYLE-N-(γ -CARBOXÉTHYL-PROPYLE).

Dans un petit ballon, avec réfrigérant à reflux rodé, on pèse 7 g de pipécolate d'éthyle-N-(γ -cyano-propyle) et ajoute 30 cm³ d'éthanol absolu dans lesquels on le dissout.

On sature le gaz chlorhydrique sec en refroidissant le ballon dans la glace. On chauffe légèrement (40°) au bain-marie durant deux heures.

On sature à nouveau de gaz chlorhydrique sec et l'on porte à l'ébullition à reflux trois heures. Du chlorure d'ammonium cristallise au bout de trois quarts d'heure de chauffage.

Lorsque la réaction est terminée, on essore le chlorure (1.55 g) et le lave à l'éthanol absolu.

Le filtrat est distillé sous pression réduite. Il reste un liquide huileux orange, qu'on dissout dans 10 cm³ d'eau, alcalinise par la soude à 15 % et extrait immédiatement à l'éther.

L'extractum éthéré est lavé à l'eau et distillé ; on fractionne le résidu sous pression réduite et l'on récolte 6.23 g d'un liquide incolore légèrement visqueux, ayant perdu son odeur aminée, et distillant à 150° sous une pression de 2,5 mm (rendement : 73,6 %).

PIPÉRIDOCOLINONE-5.

Dans un petit ballon à fond rond, à réfrigérant rodé, surmonté d'un tube à chlorure de calcium, on introduit 2.55 g de potassium et 75 cm³ de toluène anhydre. On réduit le potassium en poudre par agitation vigoureuse à l'ébullition du toluène.

On ajoute 6,10 g du diester dissous dans 18 cm³ de toluène anhydre.

Le mélange prend une couleur rouge tandis que le potassium disparaît en partie et que la température s'élève sensiblement. On porte au bain-marie à l'ébullition deux heures en agitant de temps en temps ; pendant ce laps de temps, la couleur fonce.

Après refroidissement, l'excès de potassium est détruit par addition avec précautions de quelques cm³ d'éthanol, puis de quelques-uns d'eau. On ajoute 225 cm³ d'acide chlorhydrique pur, et porte au bain-marie à l'ébullition quatre heures et demie avec agitation éventuelle.

La coloration brune passe en phase chlorhydrique, tandis que le toluène s'éclaircit. On distille sous vide pour éliminer le toluène et une partie de l'acide chlorhydrique. On alcalinise par la soude et extrait à l'éther sans laver l'extractum, la pipéridocolinone paraissant légèrement soluble dans l'eau. On sèche sur sulfate de sodium anhydre, et distille sous pression réduite.

On recueille 1,96 g d'une huile jaune bouillant à 85-90° sous une pression de 3-4 mm (rendement 56,9 %).

Phénylhydrazone de la pipéridocolinone-5 :

Dans un petit ballon avec réfrigérant à reflux rodé, on pèse 1,85 g de cétone, 3,90 g de phénylhydrazine rectifiée (P.E. : 100° sous 4 mm) (3 fois mol) et l'on ajoute 15 cm³ d'éthanol absolu.

On porte deux heures et demie au bain-marie à l'ébullition, verse dans un tube à cristallisation en lavant le ballon avec quelques cm³ d'éthanol absolu. On chasse l'éthanol et porte à la glacière une nuit, aucune cristallisation n'apparaît ; on fractionne alors sous vide.

Température du bain d'huile	Température de distillation	Pression	Produits recueillis
145°	98°	2,5 mm	Excès de phénylhydrazine
240-250°	140-145°	2,5 mm	Produit rouge excessivement visqueux qui cristallise dans le récepteur. Phénylhydrazone : 1,95 g (rendement : 66,5 %)

On recueille ainsi 1,95 g d'un produit cristallisé dans le récepteur après avoir distillé sous 2,5 mm à 140-145°. Les essais de recristallisation (dans l'acétone, l'acétone dilué, le méthanol, le méthanol dilué, le benzène, l'éther de pétrole, l'éther, le chloroforme ont été négatifs).

Microsublimation sous vide 0,01 mm mercure :

Passage à 100-105° d'une huile rouge dans laquelle apparaissent par refroidissement des cristaux en rosaces.

CYCLISATION DE LA PHÉNYLHYDRAZONE : INDOLO-4-5-PIPÉRIDOCOLINE.

Dans un petit ballon avec réfrigérant à reflux rodé, on pèse 1,55 g de phénylhydrazone, qu'on dissout dans 45 cm³ d'éthanol absolu. On sature de gaz chlorhydrique sec dans la glace, et abandonne après saturation une demi-heure à la température du laboratoire. On porte alors à l'ébullition à reflux durant une heure et demie (quelques cristaux blancs de chlorure d'ammonium se déposent au fond du ballon). On sature encore de gaz chlorhydrique sec, et porte à nouveau à l'ébullition à reflux une heure et demie. Après refroidissement, le chlorure se dépose plus abondamment et la solution alcoolique est fluorescente en vert. On distille l'éthanol sous vide à sec et reprend par quelques cm³ d'eau. On alcalinise par la soude, extrait le précipité formé par l'éther, on lave l'extractum éthéré à l'eau et le sèche sur carbonate de potassium anhydre. On distille et l'on obtient une huile jaune orange qu'on sèche sous vide et qui, au bout d'une nuit, cristallise : 1,22 g (rendement : 84,7 %). Pour l'obtenir parfaitement pur, nous avons chromatographié dans le benzène, sur alumine pour chromatographie Rhône-Poulenc activée par séchage à 200° sous vide.

Nous avons ainsi recueilli un produit cristallisé légèrement jaune, de P.F. : 140°.

Microsublimation sous vide 0,01 mm mercure :

Elle débute à 80°, on a opéré à 120-125°. Le sublimat se présente sous forme de cristaux prismatiques à peine colorés. On lave les cristaux avec quelques gouttes de benzène glacé, et on fait recristalliser dans le benzène, sublime à nouveau et fait cristalliser une dernière fois dans le benzène.

On récolte ainsi des cristaux parfaitement incolores de P.F. : 150°.

Analyse :

C₁₀H₁₈N₂.

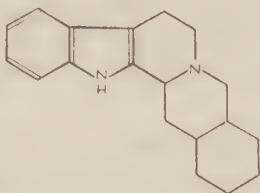
Calculés C % : 79,6 ; H % : 8,02 ; N % : 12,38 — Trouvés C % : 79,5 ;
H % : 8,0 ; N % : 12,7.

ESSAI D'HYDROGÉNATION DE LA SEMPERVIRINE

1,23 g de bromhydrate de sempervirine sont dissous dans 150 cm³ d'alcool amylique rectifié. La solution jaune est portée à l'ébullition à reflux et on ajoute par petites portions 7 g de sodium (soit environ dix fois la quantité calculée). La liqueur vire au rouge sang, puis au jaune orange, couleur qui demeure jusqu'à la fin de l'hydrogénation. Par refroidissement, la couleur de la solution devient plus foncée ; on ajoute 35 cm³ d'acide chlorhydrique pur dissous dans 50 cm³ d'eau et l'on agite. Au début de l'addition d'acide, une cristallisation d'un produit blanc jaune apparaît, les cristaux se dissolvant par dilution. Deux couches se séparent ; la couche supérieure amylique est rougeâtre, la couche inférieure chlorhydrique est peu colorée. On entraîne l'alcool amylique à la vapeur d'eau. Il se dépose des résines, que l'on sépare par filtration. Le filtrat est distillé sous vide et par concentration, abandonne encore des résines que l'on sépare de la même façon. Le résidu blanc jaune cristallisé est séché sous vide phosphorique et potassique. On épuise par l'éthanol absolu pour séparer le chlorure de sodium qui reste incolore sur le Schott. La liqueur filtrée est concentrée sous pression réduite jusqu'à début de cristallisation d'un produit blanc (ClNa) qu'on sépare par filtration. Les eaux-mères alcooliques jaunes rouges sont évaporées à sec, le résidu est dissous dans l'eau et précipité par une solution aqueuse d'acide picrique.

Le picrate lavé et séché (0,17 g) présente un P.F. de 100-110° avec décomposition et n'a pu donner de produits définis par recristallisation. Les résines séparées sont dissoutes dans l'eau et, à leur tour, précipitées par une solution aqueuse d'acide picrique. Le picrate jaune obtenu est lavé à l'eau, séché et pesé : 1,05 g ; son P.F. avec décomposition est d'environ 130°. 0,50 g de ce picrate est dissous dans l'acétone à chaud (une petite portion reste insoluble de P.F. : 270°, vraisemblablement constituée par du picrate de sempervirine), on ajoute un volume égal d'éthanol à 96° et concentre sous pression réduite. Après séjour à la glacière, on essore un picrate de P.F. : 225° avec décomposition à partir de 200° qui ne donne pas de produit défini par plusieurs recristallisations successives dans les mêmes conditions.

ESSAI DE SYNTHÈSE D'UN COMPOSÉ DU TYPE YOHIMBANE



OZONOLYSE DE LA TÉTRABYRINE.

Dans un tube à ozonisation, on dissout 2,75 g de tétrabyrine purifiée par sublimation dans le vide moléculaire et recristallisée dans le méthanol (P.F. : 168°), dans 45 cm^3 d'acide acétique purifié par redistillation sur permanganate de potassium, puis sur anhydride phosphorique et de P.E. : 217° .

On ajoute après dissolution 20 cm^3 d'eau et l'on a une solution jaune que l'on refroidit dans la glace.

On fait passer environ la quantité calculée d'ozone (7 litres à l'heure sous 70 watts, soit 45 mg par litre), c'est-à-dire pratiquement pendant une heure et demie. On purge l'appareil pendant une demi-heure sous le même courant d'ozone avant de noter le temps, puis pendant une demi-heure après la fin de l'opération sous courant d'oxygène. La solution est versée dans une ampoule à décantation dans laquelle apparaissent bientôt de magnifiques aiguilles blanches qui, par repos d'une nuit, envahissent tout le volume de la solution. On alcalinise avec précaution par du carbonate de sodium technique, et extrait à l'éther ; l'extractum éthéré est lavé à l'eau distillée et séché sur carbonate de potassium calciné à 200° . On distille le solvant et recueille des cristaux blancs roses en houppes que l'on sèche sous vide phosphorique : 2,88 g (P.F. : 142° — rendement : 94,1 %). Par recristallisation dans le méthanol, la cétone-amide $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_2$ obtenue est incolore et son P.F. est 150° .

HYDROLYSE DE LA CÉTONE-AMIDE $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_2$.

Dans un petit ballon à réfrigérant à reflux rodé, on pèse 2,75 g de cétone-amide et ajoute 55 cm^3 d'acide sulfurique 10 N. Le sulfate de la cétone-amide se prend en masse cristalline. On chauffe au bain d'huile à l'ébullition faible de la solution sulfurique, durant quatre heures (température du bain d'huile : $145\text{-}150^{\circ}$).

Le sulfate se dissout rapidement et la solution prend une teinte jaune orange. Après refroidissement, il ne se dépose plus de sulfate ; on alcalinise par du carbonate de sodium technique, un trouble blanc apparaît, et l'on extrait la partie basique à l'éther ; l'extractum jaune pâle est lavé à l'eau, séché

sur carbonate de potassium anhydre et distillé. L'huile jaune orange résiduelle est de l'ortho-amino-propio-phénone qui, séchée sous vide phosphorique, cristallise : 1,32 g (rendement : 99,2 %).

Microsublimation sous vide 0,01 mm mercure :

Elle a lieu à 50-60°. On obtient ainsi de très beaux cristaux tabuliformes pratiquement incolores de P.F. : 42-43°.

Après séparation de la partie basique, la solution alcaline aqueuse est amenée à pH : 3,8-4 par l'acide chlorhydrique dilué au 1/5 (virage jaune vert du B.C.G.). Un trouble apparaît, qui se résout en belles aiguilles incolores ; ce corps est très peu soluble dans l'éther ; il faut pour l'extraire employer un appareil à extraction continue (voir note), l'opération devant durer environ huit jours. L'acide tétra-hydro-(Bz)-isoquinoléine-carboxylique-2 est obtenu cristallisé et incolore par distillation de l'extractum éthéré : 1,34 g de P.F. : 205-207° (rendement : 91,7 % ; dans une autre opération : 97,9 %).

Microsublimation sous vide 0,01 mm mercure :

Elle commence à 100° ; on chauffe à 130°, température à laquelle elle est rapide. On recueille de très jolis cristaux prismatiques incolores de P.F. immédiate : 210°, difficile à saisir du fait de la sublimation du produit.

— *Note* : au lieu de faire un épuisement continu à l'éther, on peut essorer les aiguilles formées, évaporer à sec les eaux-mères, sécher sous vide phosphorique et potassique le résidu, reprendre par l'éthanol absolu, pour éliminer le sulfate de sodium, évaporer à sec et sublimer le résidu sous vide moléculaire. Le rendement dans ces conditions est identique à celui de l'opération décrite plus haut.

HYDROGÉNATION DE L'ACIDE TÉTRAHYDRO-(Bz)-ISOQUINOLÉINE-CARBOXYLIQUE.

Dans un petit ballon à réfrigérant à reflux rodé, on introduit 0.25 g d'acide tétrahydro-(Bz)-isoquinoléine-carboxylique (P.F. : 210-211°) et 30 cm³ d'alcool isoamylique rectifié sur sodium (P.E. : 130°) dans lequel on le dissout à chaud.

On ajoute, par petites portions à l'ébullition de l'alcool, 2 g de sodium. Après refroidissement, on verse 10 cm³ d'eau, qui dissout l'amylate de sodium qui s'était déposé. On transvase dans une ampoule à décantation et dilue avec 50 cm³ d'éther de pétrole (un précipité cristallin du sel de sodium de l'acide hydrogéné apparaît). On sépare la phase aqueuse, et épuise la solution éthéro-amylique par 5 cm³ d'eau, environ dix fois) pour dissoudre le sel de sodium cristallisé ; cette eau de lavage est jointe à la phase aqueuse.

Cette dernière est ensuite traitée par l'éther de pétrole pour éliminer entièrement l'alcool qu'elle peut contenir. On concentre au bain-marie la solution

aqueuse à environ 10 cm³ et, après refroidissement, on obtient de magnifiques aiguilles incolores qui, essorées, ont un aspect moiré. On lave à l'acétone pour éliminer la soude, sèche et pèse : 0,26 g (rendement pratiquement quantitatif). On a intérêt à opérer rapidement pour éviter que la soude ne se carbonate, et que le carbonate de sodium ne vienne souiller le sel de sodium de l'acide hydrogéné. On fait recristalliser le sel de sodium dans l'éthanol absolu.

Analyse :

$C_{10}H_{10}O_2NNa$, C_2H_5OH .

Calculé N % : 5,5 — Trouvé N % : 5,4.

Perte de poids, chauffé en vapeur de toluène une heure :

Calculée pour 1 C_2H_5OH : 18,3 % — Trouvée : 18,46 %.

Le spectre U.V. est entièrement transparent, ce qui est en accord avec l'hydrogénation du noyau pyridique et permet de conclure à l'obtention du sel de sodium de l'acide décahydro-(Py)-(Bz)-isoquinoléine-carboxylique-2.

— *Note* : l'essai d'hydrogénation de l'acide tétrahydro-(Bz)-isoquinoléine-carboxylique-2 par l'oxyde de platine Adams dans l'acide acétique glacial, a été négatif ; le corps isolé est identique à celui de départ, ainsi qu'il ressort du P.F., de l'analyse et du spectre.

ESSAI D'ISOLEMENT DE L'ACIDE DÉCAHYDRO-ISOQUINOLÉINE-CARBOXYLIQUE-2.

Nous avons employé deux méthodes pour essayer d'isoler l'acide en question, qui nous ont mené toutes deux au même résultat.

— *Première méthode* : le sel de sodium de l'acide est dissous dans l'eau et ajusté à pH 3,8 (B.C.G. indicateur) par l'acide chlorhydrique 1/5. On évapore à sec, sèche à l'exsiccateur sous vide phosphorique et potassique et reprend par l'éthanol absolu, qui dissout le corps qui nous intéresse et également une petite quantité de chlorure de sodium.

Par évaporation à sec de cette solution, on obtient un résidu que l'on sublime sous vide moléculaire.

A 150-170°, passent une huile et, lentement, un anneau cristallin de P.F. : 180°, avec un résidu qui fond à température supérieure avec dégagement d'odeur aromatique.

A 200-210°, passe un deuxième anneau blanc cristallisé de P.F. environ 290°, difficile à saisir car le composé se sublime à partir de 230°. Une odeur aromatique identique à celle perçue précédemment, accompagne la fusion du deuxième anneau.

Par recristallisation dans le méthanol, on recueille des cristaux moirés incolores (P.F. : 290-295°).

Analyse :

$C_{10}H_{17}O_2N$.

Calculés C % : 65,5 ; H % : 9,3 ; N % : 7,6 — Trouvés ⁶⁵C % : 68,6 ;
H % : 8,3 ; N % : 8,2.

— *Deuxième méthode* : supposant que la sublimation aurait pu altérer l'acide cherché, nous avons dissous le sel de sodium de l'acide dans l'eau. On ajoute à chaud une solution aqueuse d'acétate de cuivre. Un précipité bleu immédiat apparaît, qu'on essore après repos de quelques heures, et sèche. On le met en suspension dans l'eau et fait passer à douce ébullition un courant d'hydrogène sulfuré. On sépare du sulfure de cuivre et évapore au bain-marie la solution pratiquement incolore obtenue.

On sèche dans un exsiccateur et l'on récolte des cristaux en aiguilles incolores d'aspect moiré (P.F. : 290-295°).

On fait recrystalliser trois fois dans l'eau (P.F. : 290-295°) avec sublimation à partir de 230°.

Analyse :

Trouvés, C % : 68,5 ; H % : 8,3.

Le spectre de ce composé nous a montré qu'il n'y a pas d'absorption dans l'ultra-violet, ce qui indique que le degré d'hydrogénation est le même que celui du sel de sodium de l'acide, c'est-à-dire entièrement saturé.

(Il semble donc que l'acide libre ne soit pas stable dans les conditions expérimentales indiquées, et nous émettons l'hypothèse qu'il se transforme en céto-pipérazine par liaison carboxy-aminée.)

Décomposition par la poudre de cuivre :

Dans un petit tube à boule, on introduit 0,0787 g du composé, de P.F. : 290-295°, mélangé intimement à 0,080 g de cuivre pulvérulent. On chauffe sur la flamme molle d'un petit bec Bunsen ; une odeur aromatique se développe, semblable à celle qui se dégage lors de la fusion. Il distille bientôt une huile qu'on recueille dans la boule du tube. En même temps, se sublime une très petite quantité de cristaux qui se déposent sous la boule (P.F. avec sublimation : 290°, vraisemblablement quelques milligrammes du composé de départ qui se sont sublimés avant de se décomposer).

Le contenu de la boule est dissous dans l'éther et on ajoute une solution éthérée d'acide picrique. Un précipité en aiguilles jaunes et feutrées apparaît, qu'on essore, lave abondamment à l'éther, sèche et pèse : 0,0358 g (P.F. : 135°). On fait recrystalliser dans le méthanol, on recueille ainsi de fines aiguilles jaune bronze de point de fusion immédiate : 142°, fusion lente à 135-138°. Après une dernière recrystallisation dans le méthanol, le P.F. est de 143°, identique à celui du mélange de cis et trans picrate de décahydro-isoquinoléine obtenu par WITKOP.

ESTÉRIFICATION ÉTHYLIQUE DE L'ACIDE DÉCAHYDRO-ISOQUINOLÉINE-CARBOXYLIQUE (SEL DE Na).

Dans un ballon de 250 cm³ à réfrigérant à reflux rodé, on introduit 5 g de sel de sodium de l'acide décahydro-isoquinoléine carboxylique (contenant une petite proportion de carbonate de sodium) et 100 cm³ d'éthanol absolu. On sature de gaz chlorhydrique sec en refroidissant dans la glace. Le liquide devient opalescent par suite de la formation de chlorure de sodium ; on ajoute à nouveau 20 cm³ d'éthanol absolu et sature de gaz chlorhydrique sec dans les mêmes conditions. On porte alors deux heures à l'ébullition à reflux, sature à ce moment de gaz chlorhydrique et continue le reflux durant encore deux heures. Après refroidissement, le liquide, légèrement coloré en jaune, est séparé par filtration du chlorure de sodium ; celui-ci est lavé par quelques cm³ d'éthanol absolu que l'on joint au filtrat. Ce dernier est concentré sous pression réduite et dilué par l'eau, pour éliminer complètement l'alcool. On alcalinise par du carbonate de sodium technique qui produit un trouble blanc. On épuise à l'éther, lave l'extractum à l'eau et distille le solvant. Le résidu légèrement coloré en jaune est un liquide mobile qui, séché, pèse 1.40 g. (Vu les faibles quantités de matière première dont nous disposons, le produit de chaque opération n'a pu être purifié.)

ACTION DU BROMURE DE γ -CYANO-PROPYLE.

On pèse dans le ballon rodé contenant 1.40 g de l'ester, 1 g de bromure de γ -cyano-propyle fraîchement rectifié et 0.65 g de carbonate de potassium, calciné deux heures à 200°. On porte au bain-marie à l'ébullition : une légère effervescence se produit puis le mélange s'épaissit et brunit. Après trois heures, on arrête le chauffage, dilue par l'eau et extrait l'huile formée à l'éther. L'extractum est lavé à l'eau et on distille le solvant. On obtient une huile légèrement brune qui, séchée sur anhydride phosphorique, se présente comme un liquide visqueux et pèse 1.82 g. (Les eaux-mères, après acidification nitrique, précipitent par le nitrate d'argent, le précipité formé est soluble dans un excès d'ammoniaque, ce qui indique la présence de bromure et montre que la condensation s'est effectuée.)

ESTÉRIFICATION ÉTHYLIQUE DE LA FONCTION NITRILE.

Dans un petit ballon rodé de 250 cm³ à réfrigérant à reflux, contenant le nitrile ci-dessus, on verse 50 cm³ d'éthanol absolu et sature de gaz chlorhydrique sec en refroidissant dans la glace. On chauffe à 40° au bain-marie pendant deux heures après lesquelles on sature à nouveau de gaz chlorhydrique. On porte à l'ébullition à reflux trois heures. Au bout d'un quart d'heure, des cristaux de chlorure d'ammonium apparaissent. On concentre sous pression réduite, ajoute 20 cm³ d'eau et chasse tout l'alcool par distillation sous vide.

On épuise à l'éther en phase aqueuse acide, pour éliminer le bromure de γ -carboxéthyl-propyle qui s'est formé aux dépens du bromure de γ -cyano-propyle qui n'avait pas réagi (par distillation du solvant, on obtient un résidu huileux d'odeur aromatique pesant 0,15 g). On lave à l'eau cette solution éthérée et l'on joint cette eau de lavage à la phase aqueuse acide, qu'on alcalinise alors par du carbonate de sodium technique. Un trouble apparaît ; on extrait immédiatement à l'éther. On lave l'extractum à l'eau et distille. On obtient un liquide résiduel jaune brun que l'on sèche sous vide, qui est plus visqueux que le mono-ester, moins visqueux que le nitrile et qui pèse 0,92 g (rendement de la transformation du mono-ester en di-ester : 42,7 %).

CÉTONE : CYCLOHEXANO-8-9-PIPÉRIDOCOLINONE-5.

Dans un petit ballon à réfrigérant à reflux rodé, on pèse 0,40 g de potassium et introduit 15 cm³ de toluène anhydre. Le potassium est réduit en poudre par agitation énergique du toluène porté à une douce ébullition. D'autre part, on a dissous le diester (0,92 g) dans 5 cm³ de toluène anhydre et on ajoute cette solution au contenu du ballon. Le potassium réagit rapidement et le liquide du ballon brunit. On porte sur le bain-marie à l'ébullition en bouchant l'extrémité du réfrigérant par un tube à chlorure de calcium ; la durée du chauffage est d'une heure trois quarts. Après refroidissement, on détruit avec précaution l'excès de potassium par quelques cm³ d'éthanol, puis l'on ajoute 3 cm³ d'eau ; 35 cm³ d'acide chlorhydrique pur sont versés dans cette solution qu'on agite et l'on remet au bain-marie à l'ébullition durant trois heures. La coloration brun rouge passe en phase chlorhydrique, le toluène restant légèrement coloré en jaune.

On distille sous vide le toluène ainsi qu'une grande partie de l'acide chlorhydrique jusqu'à début de cristallisation. On dissout dans l'eau les cristaux formés, alcalinise par du carbonate de sodium technique qui produit un précipité brun jaune qu'on extrait à l'éther. L'extractum éthéré est lavé à l'eau et l'on distille le solvant. Le produit résiduel brun rouge est séché sous vide et pèse 0,35 g. Il se présente comme une huile très épaisse d'odeur aromatique n'ayant pas tendance à la cristallisation, même par addition de méthanol.

PHÉNYLHYDRAZONE ET ESSAI DE CYCLISATION.

Dans un petit ballon rodé, avec réfrigérant à reflux, on pèse 0,55 g de phénylhydrazine rectifié (3 fois mol), 0,35 g de la cétone ci-dessus et 10 cm³ d'éthanol absolu. On porte deux heures et demie au bain-marie à l'ébullition, chasse la plus grande partie de l'éthanol et abandonne à la glacière une nuit. Aucune cristallisation ne se manifestant, on verse dans un petit Claisen et chasse par distillation sous pression réduite la plus grande partie de la phénylhydrazine en excès.

Il reste une masse brun rouge solide, qu'on dissout dans 20 cm³ d'éthanol absolu et transverse dans un petit ballon de 50 cm³.

On sature de gaz chlorhydrique sec dans la glace, abandonne une demi-heure à la température du laboratoire, porte à l'ébullition à reflux une heure et demie, sature à nouveau de gaz chlorhydrique et reporte à l'ébullition une heure et demie.

On chasse l'éthanol sous pression réduite en reprenant en fin de distillation par quelques cm³ d'eau. On alcalinise par la soude, un précipité brun granuleux apparaît qu'on extrait à l'éther. L'extractum est lavée et on distille le solvant. On obtient après séchage sous vide 0,19 g d'une huile brun rouge que nous n'avons pu faire cristalliser dans les solvants organiques usuels et dont la *microsublimation* sous vide n'a pas donné de résultat satisfaisant.

IODOMÉTHYLATE DE DÉSOXY-CORYNANTHOL.

Le désoxy-corynanthol employé a un P.F. : 210-211°, un pouvoir rotatoire (α) $^{15}_D = -78^{\circ}7$ (éthanol absolu) et a été obtenu par hydrogénation catalytique au nickel de Raney de l'apo-corynanthol. Microsublimé sous vide 0,01 mm mercure, il apparaît sous forme de fines aiguilles, la sublimation débutant sous cette pression à 96°. On dissout 0,10 g de désoxy-corynanthol dans 15 cm³ d'éthanol absolu à froid auxquels on ajoute 1,20 g d'iodure de méthyle. Au bout de cinq jours à la température du laboratoire, il s'est fait un début de cristallisation, qui devient très abondante à la glacière. Ces cristaux se présentent sous deux formes : l'une en aiguilles, l'autre en prismes centrés. On essore, sèche et pèse : 0,08 g de cristaux assez blancs. Par séparation mécanique des deux formes, les cristaux en aiguilles ont un P.F. : 295°, les cristaux prismatiques : 348°. Les eaux-mères concentrées abandonnent encore 0,05 g de cristaux en aiguilles légèrement jaunes, de P.F. : 310-312°. La séparation des deux formes cristallines s'opère assez aisément par dissolution à chaud dans l'éthanol absolu des cristaux en aiguilles, les autres y étant beaucoup plus difficilement solubles. Par plusieurs recristallisations successives dans l'éthanol absolu, des deux sortes de cristaux, on obtient pour chacun d'eux un P.F. nettement différent :

— cristaux prismatiques blancs : 353° (0,05 g);

— cristaux en aiguilles très légèrement colorés en jaune : 297° (0,08 g).

Analyse :

C₁₉H₂₁N, I CH₃. Cristaux prismatiques :

Calculé I % : 30,05 — Trouvé I % : 30,2.

Les cristaux en aiguilles semblent après analyse être constitués par un mélange d'iodométhylate de désoxy-corynanthol et de désoxy-corynanthol (rendement en iodométhylate pur : 33,3 %).

IODOMÉTHYLATE DE DIACÉTYL-CORYNANTHINE.

1° *A chaud* :

On dissout 1,20 g de diacétyl-corynanthine recristallisée dans l'éthanol absolu, de P.F. : 194-195°, de pouvoir rotatoire $(\alpha)_{\text{D}}^{15} = -105^\circ$ (pyridine), dans 12 cm³ de benzène sec. On ajoute 0,5 cm³ d'iodure de méthyle rectifié ; un léger trouble cristallin apparaît. On porte à reflux une heure au bain-marie, le réfrigérant fermé par un tube à chlorure de calcium. Il se dépose par refroidissement un produit huileux prenant une consistance dure. On distille à sec le benzène et fait cristalliser le résidu dans le méthanol. On recueille 1,52 g d'un corps blanc d'aspect microcristallin se boursoufflant aux environs de 200° et rougissant sur le bloc Maquenne. P.F. instantanée : 240-245° ; $(\alpha)_{\text{D}}^{15} = -58^\circ$ (éthanol absolu 1 %) (rendement : 96,2 %).

2° *A froid* :

0,20 g de diacétyl-corynanthine sont dissous dans 2 cm³ de benzène sec. On ajoute 0,1 cm³ d'iodure de méthyle ; il se fait rapidement un trouble. On porte à la glacière et au bout de vingt-quatre heures, il s'est fait un abondant précipité gélatineux. On distille le benzène et l'on obtient 0,25 g d'un corps blanc, d'aspect micro-cristallin, de P.F. : 240°-245° et de pouvoir rotatoire : $(\alpha)_{\text{D}}^{20} = -55^\circ$ (éthanol absolu 1 %).

Le mélange des deux iodométhylates préparés à froid et à chaud ne produit aucun abaissement du P.F. (Rendement 96,1 %.)

Analyse :

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2 (\text{CO} - \text{CH}_3)_2, \text{I} \quad \text{CH}_3 :$

Calculé I % : 21,8 — Trouvé I % : 21,6.

IODOMÉTHYLATE DE DIACÉTYL-YOHIMBINE.

La diacétyl-yohimbine a été obtenue par acétylation de l'ester méthylique de l'acide corynanthique ; son P.F. est de 180°-182° et son pouvoir rotatoire : $(\alpha)_{\text{D}}^{18} = -23^\circ$ (éthanol absolu 1 %).

On dissout 0,20 g de diacétyl-yohimbine dans 4 cm³ de benzène sec ; on ajoute 0,10 cm³ d'iodure de méthyle redistillé. Au bout de quelques minutes un léger trouble cristallin apparaît qui se prend dans le benzène en une sorte de gel ; on abandonne deux heures. Le benzène est distillé, on lave au benzène froid, et l'on récolte 0,22 g d'un corps blanc d'aspect microcristallin qui rougit aux environs de 190°, se boursouffle à 210° et dont le P.F. instantanée est de 245°.

Son pouvoir rotatoire est : $(\alpha)_{\text{D}}^{18} = -33^\circ$ (éthanol absolu 1 %). (Rendement 84,6 %).

Analyse :

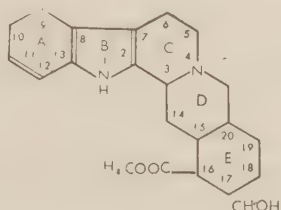
$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2 (\text{CO} - \text{CH}_3)_2, \text{I} \quad \text{CH}_3 :$

Calculé I % : 21,8 — Trouvé I % : 21,2.

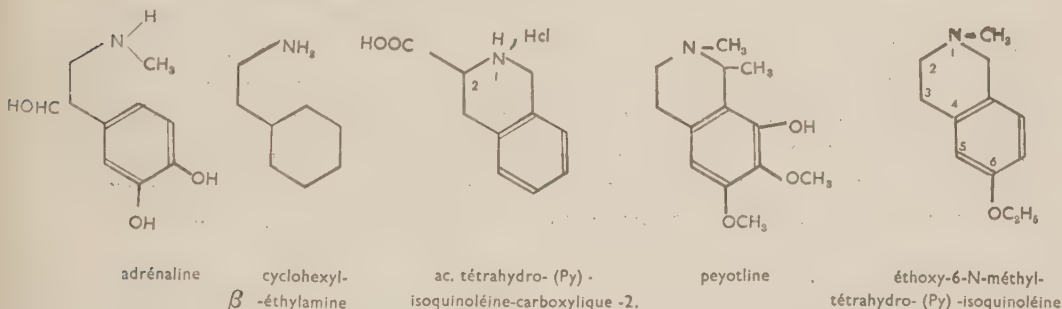
CONCLUSION

Considérant l'ensemble de ce travail, nous pouvons en tirer quelques conclusions :

Du point de vue BIOGÉNÉTIQUE, il apparaît que le précurseur naturel des alcaloïdes du yohimbé, du quinquina et des strychnos, la dioxypénylalanine ou dopa, est, assez curieusement le même que celui de l'adrénaline, hormone constamment présente et efficiente dans le règne animal, son squelette se dessinant, hydrogéné, dans l'enchaînement hétérocyclique de la yohimbine :

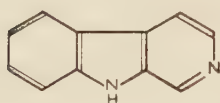


En considérant l'action sympathicotonique de l'adrénaline et de la cyclohexyl- β -éthylamine, la disparition de cette action dans un composé du type chlorhydrate d'acide tétrahydro - (Py) - isoquinoléine - carboxylique - 2, dans lequel l'azote aminé est à l'état d'amine secondaire ; l'apparition de l'action physiologique inverse sympathicolytique, lors de la substitution de l'hydrogène de l'amine secondaire par un radical alcoyle, faisant passer l'azote au stade tertiaire, chez des substances comme la peyotline ou l'éthoxy - 6-N-méthyl-tétrahydro - (Py) - isoquinoléine, il ressort que l'action sympathicolytique de la yohimbine est explicable en partie par l'état de l'azote qui est tertiaire par intégration dans un hétérocycle.

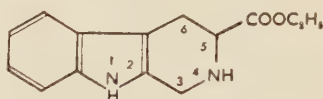


CHIMIQUEMENT, nous avons pu synthétiser quelques modèles différents de corps à squelette plus simple que celui de la yohimbine et présentant des cycles dissemblables :

— *Type A, B, C* : tel le nor-harmane et sa série dont la synthèse sans isolement de l'acide tétrahydro - 3 - 4 - 5 - 6 - β - carboline - carboxylique - 5 correspondant, permet de bons rendements.

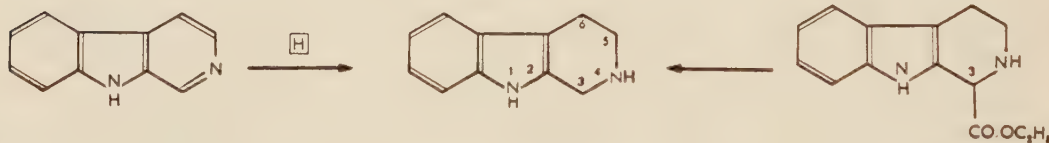


nor-harmane



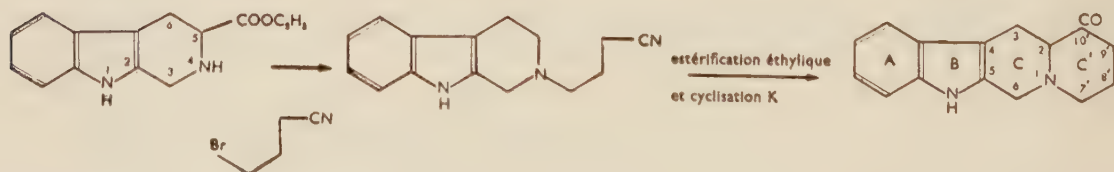
ester éthylique-de l'ac. nor-harmane-tétrahydro-3-4-5-6-carboxylique-5

Entre autres composés, l'ester éthylique de l'acide nor-harmane-tétrahydro-3 - 4 - 5 - 6 - carboxylique - 5 sert de matière première pour l'accès à des substances de complication cyclique plus élevée. Le tétrahydro - 3 - 4 - 5 - 6 - nor-harmane est obtenu par hydrogénation au moyen du sodium - alcool amylique du nor-harmane et, par hasard, lors de l'essai de synthèse du carbo-xéthyl - 3 - tétrahydro - 3 - 4 - 5 - 6 - nor-harmane à partir de la tryptamine et du glyoxylate d'éthyle, par décarboxylation spontanée de ce composé instable formé.

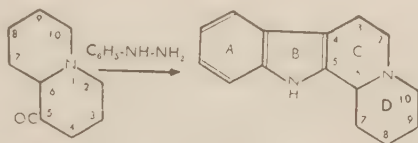


tétrahydro-3-4-5-6-nor-harmane

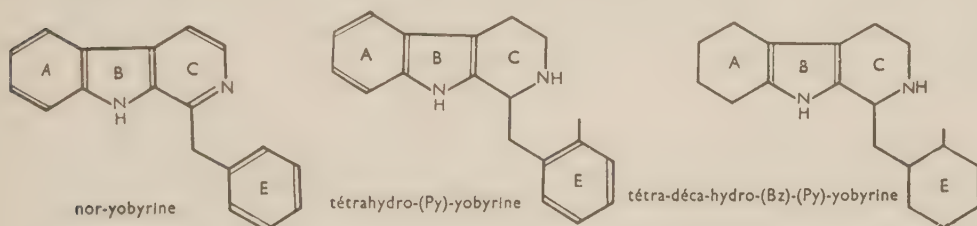
— *Type A, B, C, C'* (le cycle *C'* étant additionnel à la structure β - carbolinique, et faisant apparaître un hétérocycle hydro-pyridocolique). Cette structure a pu être atteinte dans un composé du genre de l'indolo - 4 - 5 - pipéridocolinone - 10' obtenue à partir de l'ester éthylique de l'acide nor-harmane-tétrahydro - 3 - 4 - 5 - 6 - carboxylique - 5 par action du bromure de γ -cyano-propyle ; la fonction nitrile est transformée en carboxéthyle, puis le diester, cyclisé au potassium par la méthode de DIECKMANN, mène à la cétone.



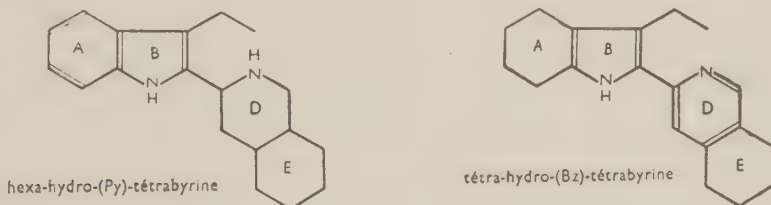
— *Type A, B, C, D* : Une première méthode de synthèse d'un composé de ce type, par action du glyoxylate d'éthyle sur la tryptamine (qui aurait conduit au carboxéthyl - 3 - tétrahydro - 3 - 4 - 5 - 6 - nor-harmane, sur lequel on eut fait réagir suivant la méthode générale employée, le bromure de γ - cyano-propyle pour obtenir, après transformation de sa fonction nitrile en ester éthylique, et cyclisation au potassium, une cétone à quatre cycles A, B, C, D) ayant conduit à une impasse, nous avons pu réussir la préparation de l'indolo - 4 - 5 - pipéridocoline, à partir de la pipéridocolinone-5. Cette dernière a été obtenue par l'action du bromure de γ - cyano-propyle sur le pipécolate d'éthyle. La fonction nitrile est transformée en carboxéthyle et le diester cyclisé au potassium. Une réaction de Fischer à la phénylhydrazine permet ensuite par création du cycle indolique, le passage au composé cherché.



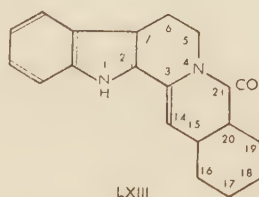
— *Type A, B, C, E* : La préparation de la nor-yobyryne, de la tétrahydro-(Py)-yobyryne, de la tétra-déca-hydro-(Py)-(Bz)-yobyryne, a pu être réalisée ; le second de ces composés étant hydrogéné dans le cycle C, le troisième dans les cycles C pyridique, A et E benzéniques.



— *Type A, B, D, E* : La tétrabyryne et la yobyryne étant préparées par deshydrogénation séléniée de la yohimbine, la tétrabyryne a permis l'obtention de l'hexa-hydro - (Py) - tétrabyryne, et de la tétrahydro - (Bz) - tétrabyryne, hydrogénées respectivement, la première dans le noyau pyridique, au moyen du sodium - alcool amylique, la seconde dans le cycle benzénique A, par l'oxyde de platine Adams employé comme catalyseur.



— *Type A, B, C, D, E* : Ce dernier type est beaucoup plus ardu à synthétiser. Les difficultés semblent inhérentes au cycle saturé E comme l'ont déjà expérimenté HAHN, obligé d'employer dans ses synthèses physiologiques sur la tryptamine, des aldéhydes à noyaux non seulement aromatiques, mais substitués par des hydroxyles, et SCHLITTLER qui n'a pu synthétiser le yohimbane à partir de la lactame [LXIII].



Quoi qu'il en soit, parmi les structures auxquelles nous nous sommes efforcés de parvenir, qui représentent un essai de synthèse de composés hétérocycliques à squelette du type de la série yohimbique, à enchaînement plus ou moins compliqué, les deux avant dernières lignées A, B, C, E et A, B, D, E outre les corps nouveaux qu'elles ont fournis, ont permis d'établir une discrimination assez stricte quant à l'hydrogénation respective des cycles pyridiques d'une part, au moyen du sodium $\sim$ alcool isoamylique, et des cycles benzéniques d'autre part, l'oxyde de platine Adams étant le catalyseur employé. (Les recherches dans ces deux types de composés eurent en outre l'avantage d'établir ou de corroborer de façon démonstrative les formules des dérivés hydrogénés de la tétrabyrine et de la yobyryne.)

Nota bene. — A la lumière des derniers travaux, effectués tant en Suisse qu'au Laboratoire de Pharmacie galénique dans la série des alcaloïdes indoliques à cinq cycles et des résultats acquis dans notre travail, on peut envisager la liaison possible par hydrogénation et déshydrogénation, entre la sempervirine, le yohimbane et le corps de CLEMO [XLVII], restant bien entendu que ce dernier, étant un racémique, mènerait par hydrogénation à des composés inactifs sur la lumière polarisée.

La sempervirine, par hydrogénation au platine Adams, mène, comme l'ont montré SCHLITTLER et SCHWARZ, à l'*octahydro-sempervirine* hydrogénée dans les cycles A et D.

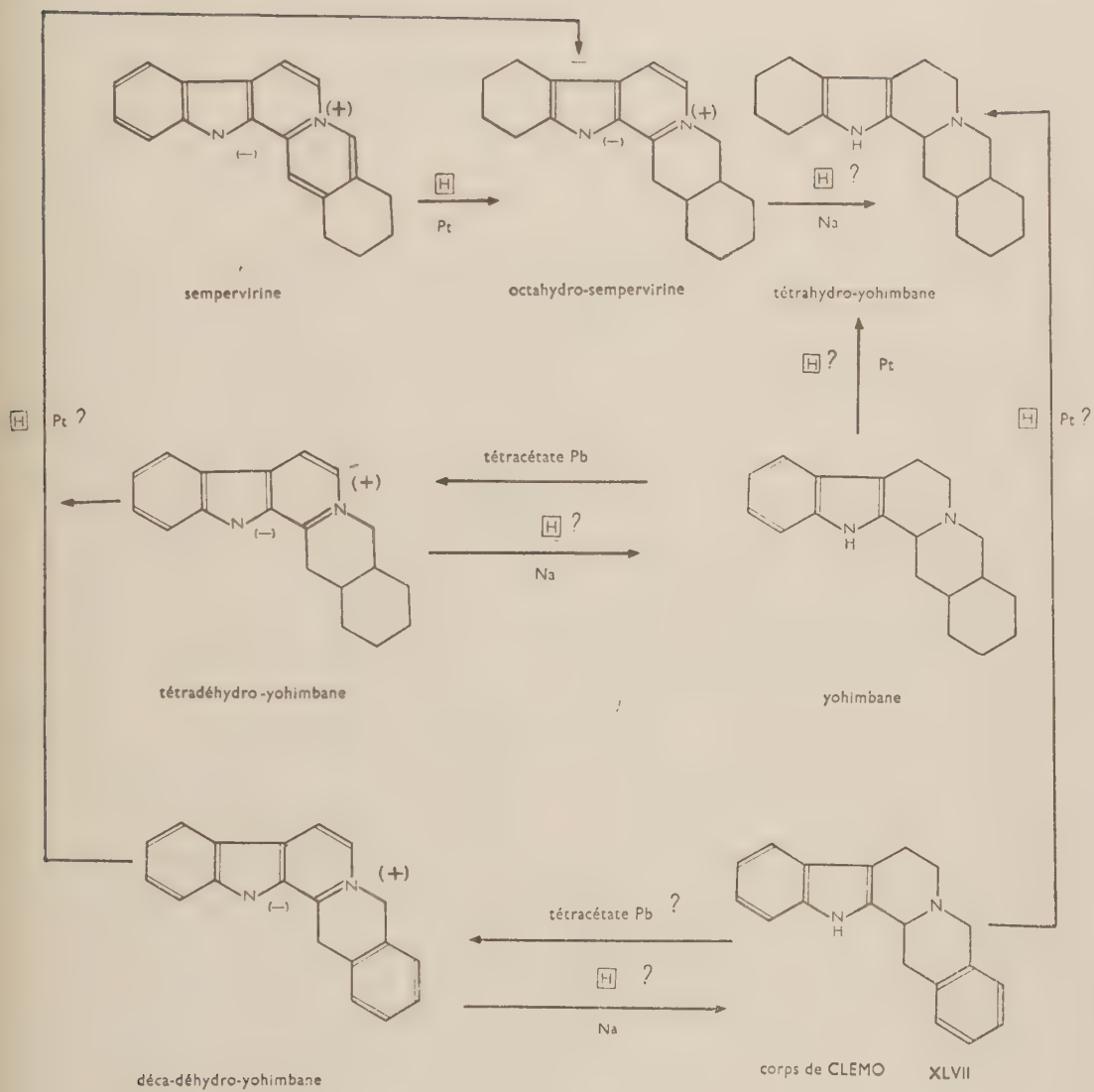
Cette dernière, par hydrogénation au sodium, conduirait à un *tétrahydro-yohimbane* hydrogéné dans le cycle A, par saturation du cycle pyridique C de l'*octahydro-sempervirine*.

Le yohimbane, par traitement au tétracétate de plomb, vient d'être déshydrogéné par M. A. LEHIR, au Laboratoire du Professeur M. M. JANOT, en *tétradéhydro-yohimbane* dont le cycle C est aromatisé : par hydrogénation au platine Adams, il mènerait théoriquement à l'équivalent d'une *octahydro-sempervirine* à cycle benzénique A saturé.

Finalement, le corps de CLEMO par hydrogénation au platine Adams, pourrait conduire au *tétrahydro-yohimbane* racémique, par saturation des cycles benzéniques A et E, alors que sa déshydrogénation au tétracétate de plomb mènerait à un *décadéhydro-yohimbane*, aromatisé dans les cycles A, C, E, à azote quaternaire, comme la sempervirine et le tétradéhydro-yohimbane ; son hydrogénation par le platine Adams permettrait de repasser à une *octohydro-sempervirine*, par saturation des cycles benzéniques A et E.

Le *décadéhydro-yohimbane*, par hydrogénation au sodium, permettrait de revenir au corps de CLEMO.

C'est sur ces hypothèses séduisantes, mais seulement partiellement vérifiées jusqu'alors, résumées dans le tableau ci-contre, que nous terminerons ce travail.



NOMS D'AUTEURS

- AKABORI (Shiro) et SAÏTO (Kojiro). — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1930, 63, 2.245. (108)
- ASAHINA (N.J.), IRIE (T.) et OHTA (T.). — *J. Pharm. Soc. Japan*, 1927, 81. (112)
- ASHLEY (J.N.) et ROBINSON (R.). — *J. chem. Soc.*, 1928, 1376. (113)
- BARETT (H.S.B.), PERKIN (W.H.) jun. et ROBINSON (R.). — *J. chem. Soc.*, 1929, 2.942. (116)
- BARGER (G.) et FIELD (E.). — *J. chem. Soc.*, 1915, 107, 1.025. (30)
— *J. chem. Soc.*, 1923, 123, 1.038. (31)
- BARGER (G.) et SCHOLZ (C.). — *J. chem. Soc.*, 1933, 614. (32)
— *Helv. Chim. Acta*, 1933, 16, 1.343. (33)
- BAYER and C°. — *D. R. P.*, 201.895; C., 1908, 11, 1.394. (125)
- BOEKELHEIDE (V.) et AINSWORTH (C.). — *J. Am. chem. Soc.*, 1950, 72, 2.132. (117)
- BOVET (D.) et BOVET-NITTI (F.). — Structure et activité pharmacodynamiques des médicaments du système nerveux végétatif. S. Karcher, édit., Bâle, 1948, p. 166. (85 bis)
- CIAMICIAN (G.) et SILBER (P.). — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1908, 41, 1.071, 1.928. (80)
— *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1910, 43, 3.140. (80)
— *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1913, 46, 3.077. (80)
- CLEMO (G.R.) et SWAN (G.R.). — *J. chem. Soc.*, 1946, 617. (65)
— *J. chem. Soc.*, 1949, 487. (70)
- CLEMO (G.R.) et RAMAGE (G.R.). — *J. chem. Soc.*, 1931, 437. (126)
- CLERC (A.), JANOT (M.M.), PARIS (R.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1935, 119, 828. (86)
- CRAIG (L.E.). — *Chem. Rev.*, 1948, 42, 285. (104)
- DERICK (C.G.) et HESS (R.W.). — *J. Am. chem. Soc.*, 1918, 40, 547. (122)
- DEWAR (M.J.S.) et KING (F.E.). — *Nature*, 1941, 148, 25 (53)
- EWINS (A.J.). — *J. chem. Soc.*, 1911, 99, 272. (87)
- FIELD (E.). — *J. chem. Soc.*, 1923, 123, 3.004. (34)
- FIELD (E.). — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1927, 60, 1.009. (35)
- FOURNEAU (E.) et PAGE (H.J.). — *Bull. Scien. Pharm.*, 1914, 21, 7. (4)
— *C. R.*, 1909, 148, 1.770. (11)
— *C. R.*, 1910, 150, 976. (12)
- FOURNEAU (E.) et FIORE. — *Bull. Soc. Chim.*, 1911, 9, 1.037. (13)
- FRIEDLÄNDER (K.). — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1905, 38, 2.837. (56)
- GOUTAREL (R.), JANOT (M.M.), PRELOG (V.), TAYLOR (W.I.). — *Helv. Chim. Acta*, 1950, 33, 150. (84)

- HAHN (G.) et BRANDENBERG (W.). — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1926, 59, 2.189. (7)
— *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1927, 60, 669. (8)
— *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1927, 60, 707. (9)
- HAHN (G.) et SCHUCH (W.). — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1930, 63, 1.638. (16)
— *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1930, 63, 2.961. (17)
- HAHN (G.) et JUST (F.). — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1932, 65, 717. (20)
- HAHN (G.), KAPPES (E.) et LUDWIG (H.). — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1934, 67, 686 (41)
- HAHN (G.) et STENNER (W.). — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1928, 61, 278. (42)
- HAHN (G.) et WERNER (H.). — *Ann.*, 1935, 520, 123. (43)
- HAHN (G.) et HANSEL (A.). — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1938, 71, 2.194. (72)
- HAHN (G.) et LUDWIG (H.). — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1934, 67, 2.031. (78)
- HAHN (G.), BARWALD (L.), SCHALES (O.) et WERNER (H.). — *Ann.*, 1935, 520, 107. (98)
- HARVEY (D.G.), MILLER (E.J.) et ROBSON (W.). — *J. chem. Soc.*, 1941, 153. (97)
- HARVEY (D.G.) et ROBSON (W.). — *J. chem. Soc.*, 1938, 97. (101)
- HEINEMANN (H.). — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1934, 67, 15. (18)
- HESSE (O.). — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1880, 13, 2.308. (3)
- HOLMES (H.L.) et ROBINSON (R.). — *J. chem. Soc.*, 1939, 603. (81)
- HOSHINO (T.) et KENYA SHIMODAIRA. — *Ann.*, 1935, 520, 19. (92)
- HUISGEN (R.). — *Z. Angew. chem.*, 1950, 62, 527. (83)
- JACOBS (W.A.) et CRAIG (L.C.). — *J. Biol. chem.*, 1936, 113, 759. (99)
- JANOT (M.M.) et GOUTAREL (R.). — *C. R.*, 1945, 220, 617. (23)
— *Bull. Soc. Chim.*, 1946, 1, 535. (24)
- JANOT (M.M.) et GOUTAREL (R.) et AMIN (M.). — *C. R.*, 1950, 230, 2.041. (25)
- JANOT (M.M.) et GOUTAREL (R.). — *Bull. Soc. Chim.*, 1949, 509. (26)
— *Bull. Soc. Chim.*, 1949, 659. (27)
- JANOT (M.M.), GOUTAREL (R.) et AMIN (M.). — *C. R.*, 1950, 231, 582 (28)
- JANOT (M.M.) et GOUTAREL (R.). — *Bull. Soc. Chim.* (5), 1949, 16, 659 (64 bis)
— *Ann. pharm. franç.*, 1948, 5, 254. (69)
- JOST (J.). — *Helv. Chim. Acta.* 1949, 32, 1297. (64)
- JULIAN (P.L.), KARPEL (W.J.), MAGNANI (A.), MEYER (E.W.). — *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, 70, 180. (66)
— *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, 70, 2.834. (68)
- KARRER (P.) et SALOMON (H.). — *Helv. Chim. Acta.* 1926, 9, 1059. (6)
- KARRER (P.) et WASER (P.). — *Helv. Chim. Acta.* 1949, 32, 409. (58)
- KARRER (P.) et ENSLIN (P.). — *Helv. Chim. Acta.* 1949, 32, 1.390. (130)
- KEIMATSU (S.) et SUGASAWA (S.). — *J. pharm. Soc. Japan*, 1928, 48, 755. (88)
- KERMACK (W.O.), PERKIN (W.O.), PERKIN (W.H.) jun. et ROBINSON (R.). — *J. chem. Soc.*, 1921, 119, 1.620. (105)
— *J. chem. Soc.*, 1922, 121, 1.872. (114)
- KEUFER (J.). — *Bull. Soc. Chim.*, 1950, 17, 109. (131)
— *Ann. Pharm. franç.*, 1950, 8, 816. (132)
- KINDLER (K.) et KWOK (D.Y.). — *Ann.*, 1942, 554, 9. (121)

- LEONARD (N.J.) et ELDERFIELD (R.C.). — *J. Org. chem.*, 1942, 7, 556. (118)
- LILLIG et KREITMAIR. — *Merck Jahr.*, 1928, 62, 20. (19)
- LINSTEAD (R.P.) et THOMAS (S.L.S.). — *J. chem. Soc.*, 1940, 1, 127. (110)
- MAJIMA (R.) et MURAHASHI (S.). — *Proc. Imp. Acad.*, (Tokyo), 1934, 10, 341. (61)
- MAJIMA (R.) et HOSHINO (T.). — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1925, 58, 2.042. (90)
- MAJIMA (R.) et NOSTRINIO (T.). — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1925, 58, 2.043. (93)
- MANSKE (R.H.F.). — *J. Am. chem. Soc.*, 1929, 51, 1.202. (89)
- MENDE (F.). — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1896, 29, 2.887. (128)
- MENDLIK (F.) et WIBAUT (J.P.). — *Rec.*, 1929, 48, 191. (36)
- *Rec.*, 1931, 50, 91. (37)
- ODDO (B.) et CAMBIERI (F.). — *Gazz. Chim. Ital.*, 1939, 69, 21. (91)
- Org. Synth.*, traduction française, 1935, 184. (123)
- Org. Synth.*, 20, 79. (127)
- PAULING (L.). — *Fortschrift der chem. org. Naturstoffe Wien*, 1939, 3, 220. (57)
- PERKIN (W.H.) jun. et ROBINSON (R.). — *J. chem. Soc.*, 1919, 115, 933. (111)
- PERROT (Em.). — *C.R.*, 1909, 148, 1.465. (14)
- *Bull. Scien. Pharm.*, 1910, 17, 187. (15)
- PINARDI D'ESCAMARD (L.) et PIOZZI (F.). — *Il Farmaco*, 1950, 5, 425. (1)
- PRELOG (V.) et WIESNER (K.). — *Helv. Chim. Acta*, 1947, 30, 146. (79)
- PRÜCKNER (F.) et WITKOP (B.). — *Ann.*, 1943, 554, 127. (103)
- RAYMOND-HAMET. — *C.R. Soc. Biol.*, 1927, 96, 2. (5)
- *Bull. Scien. pharm.*, 1937, 44, 54. (10)
- RAYMOND-HAMET et GOUTAREL (R.). — *C.R.*, 1951, 233, 431. (29 bis)
- RAYMOND-HAMET. — *C.R.*, 1948, 226, 137. (59)
- ROBINSON (R.). — *J. chem. Soc.*, 1917, 111, 876. (76)
- SANKYO et C°. Japan, Feb. 1, 1944, 161, 544; — *C.A.*, 1949, 43, 2.236. (95)
- SCHLITTLER (E.) et SPEITEL (R.). — *Helv. Chim. Acta*, 1948, 31, 1.199. (67)
- SCHLITTLER (E.) et ALLEMANN (Th.). — *Helv. Chim. Acta*, 1948, 31, 128. (74)
- SCHLITTLER (E.) et SPEITEL (R.). — *Helv. Chim. Acta*, 1949, 32, 860. (102)
- SCHOLZ (C.). — *Diss. E.T.H. Zurigo*, 1934. (39)
- *Helv. Chim. Acta*, 1935, 18, 923. (40)
- SCHOMER (A.). — *Arch. pharm.*, 1927, 265, 509. (52)
- SCHÖPF (C.). — *Z. Angew. Chem.*, 1937, 50, 797. (77)
- SCHWARZ (H.). — *Experientia*, 1950, 9, 330. (62)
- SCHWARZ (H.) et SCHLITTLER (E.). — *Helv. Chim. Acta*, 1951, 34, 629. (119)
- SNYDER (H.R.) et KATZ (L.). — *J. Am. chem. Soc.*, 1947, 69, 3.140. (94)
- SNYDER (H.R.), HANSCH (C.H.), KATZ (L.), PARMETER (S.P.), SPAETH (E.C.). — *J. Am. chem. Soc.*, 1948, 70, 219. (106)
- SNYDER (H.R.), PARMETER (S.M.), KATZ (L.). — *J. Am. chem. Soc.*, 1948, 70, 222. (107)
- SPATH (E.) et BRETSCHNEIDER (H.). — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1930, 63, 2.997. (54)

- SPATH (E.) et LEDERER (E.). — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1930, 63, 2.102. (96)
- SPIEGEL (L.). — *Ch. Zeitg.*, 1896, 20, 970. (45)
— *Ch. Zeitg.*, 1897, 21, 833. (46)
— *Ch. Zeitg.*, 1899, 23, 59. (47)
— *Ch. Zeitg.*, 1899, 23, 81. (48)
— *Ber. pharm. Ges.*, 1902, 12, 276. (49)
— *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1903, 36, 169. (50)
- SWAN (G.R.). — *J. chem. Soc.*, 1950, 1.534. (71)
— *J. chem. Soc.*, 1949, 1.720. (73)
- TATSUI (G.). — *C.*, 1928, 2, 668. (109)
— *J. pharm. Soc. Japan.*, 1928, 48, 92. (115)
- TRAUBE (W.). — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1907, 40, 4.953. (124)
- VINET (Mlle A.). — *Thèse Sciences*, Paris, 1940. (85)
- WADSWORTH (A.) et PANGBORN (M.C.). — *J. Biol. Chem.*, 1936, 116, 423. (100)
- WARNAT (K.). — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1926, 59, 2.388. (21)
— *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1927, 60, 1.118. (22)
- WIBAUT (J.P.) et VAN GASTEL (A.J.P.). — *Rec.*, 1935, 54, 85. (38)
- WILLSTATTER (R.). — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1896, 29, 390. (129)
- WINZHEIMER (E.). — *Ber. pharm. Ges.*, 1902, 12, 391. (51)
- WINTERSTEIN (E.) et WALTER (M.). — *Helv. Chim. Acta*, 1927, 10, 577. (55)
- WITKOP (B.). — *J. Am. chem. Soc.*, 1949, 71, 2.559. (29)
— *Ann.*, 1943, 554, 83. (44)
— *Am. Ch. Soc. Meet.*, sept. 1948, p. 58. (63)
— *J. Am. chem. Soc.*, 1948, 70, 2.617. (120)
- WOODWARD (R.B.) et WITKOP (B.). — *J. Am. chem. Soc.*, 1948, 70, 2.409. (60)
- WOODWARD (R.B.). — *Nature*, 1948, 162, 155. (75)
- WOODWARD (R.B.), BREHM (W.J.) et NELSON (A.L.). — *J. Am. chem. Soc.*, 1947, 69, 2.250. (82)
-

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

MODE D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES

Vu et approuvé :

Paris, le 1^{er} novembre 1951

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

A. CHATELET

Vu et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

JEAN SARRAILH

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
<i>PREMIERE PARTIE</i>	
LA YOHIMBINE ET SES ISOMERES	5
CONSTITUTION CHIMIQUE DE LA YOHIMBINE	7
DERIVES DE LA YOHIMBINE ET SYNTHÈSE DANS LA SERIE .	16
<i>DEUXIEME PARTIE</i>	
BIOGENESE	23
<i>TROISIEME PARTIE</i>	
RECHERCHES DANS LA SERIE YOHIMBIQUE	35
Corps comportant du noyau yohimbique. Les cycles A et B ..	36
Corps comportant du noyau yohimbique. Les cycles A, B, C ..	37
Corps comportant du noyau yohimbique. Les cycles A, B, C, E ..	40
Corps comportant du noyau yohimbique. Les cycles A, B, D, E ..	45
Corps comportant du noyau yohimbique. Les cycles A, B, C, C' additionnel	47
Corps comportant du noyau yohimbique. Les cycles A, B, C, D ..	49
Corps comportant du noyau yohimbique. Les cycles A, B, C, D, E	51
<i>QUATRIEME PARTIE</i>	
PARTIE EXPERIMENTALE	55
Synthèse du chlorhydrate de tryptamine	55
Synthèse du nor-harmane	60
Synthèse du tétrahydro-3-4-5-6-nor-harmane	61
Synthèse de l'harmane	62
Synthèse du carboxéthyl-5-tétrahydro-3-4-5-6-nor-harmane ..	63
Benzyl-3-tétrahydro-3-4-5-6-nor-harmane	65
Benzyl-nor-harmane ou nor-yobyryne (131)	65
Tétrahydro-(Py)-yobyryne	67
Tétra-déca-hydro-(Py)-(Bz)-yobyryne	68
Déshydrogénation séléniée de la yohimbine	69
Hexa-hydro-(Py)-tétrabyryne	72
Tétra-hydro-(Bz)-tétrabyryne	73
Indolo-4-5-pipéridocolinone-10' (132)	75
Indolo-4-5-pipéridocoline A, B, C, D	79
Essai d'hydrogénation de la sempervirine	88
Essai de synthèse d'un composé du type yohimbane	89
CONCLUSION	97
NOMS D'AUTEURS	103

